



Universidad
Zaragoza



TRABAJO DE FÍN DE MÁSTER.

MÁSTER UNIVERSITARIO EN INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA. 2012-
2014. UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA. FACULTAD DE MEDICINA.

CÁNCER DE ESÓFAGO: MANEJO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y COMPARACIÓN CON LOS ESTÁNDARES.

M^aJOSÉ DOMPER ARNAL.

MIR 3 DIGESTIVO.

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO “LOZANO BLESÁ”.

CONVOCATORIA JUNIO 2014.

DIRECTOR: ÁNGEL LANAS ARBELOA.

CO-DIRECTOR: ÁNGEL FERRÁNDEZ ARENAS.

ÍNDICE DEL TRABAJO:

- I. ASPECTOS PRELIMINARES.
 - A. VISTO BUENO DEL DIRECTOR. ANEXO II.
 - B. RESUMEN.
 - C. PALABRAS CLAVE.
- II. CUERPO DEL TRABAJO.
 - A. INTRODUCCIÓN.
 - 1. RELEVANCIA DEL PROBLEMA A ESTUDIO.
 - 2. FACTORES DE RIESGO.
 - 3. PRESENTACIÓN CLÍNICA.
 - 4. DIAGNÓSTICO.
 - 5. EVALUACIÓN DE LAS EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD.
 - 6. PRONÓSTICO.
 - 7. TRATAMIENTO.
 - B. OBJETIVOS.
 - C. METODOLOGÍA PARA EL ALCANCE DE LOS OBJETIVOS DEFINIDOS.
 - 1. DISEÑO.
 - 2. ÁMBITO DE ESTUDIO.
 - 3. SUJETOS A ESTUDIO.
 - 4. TAMAÑO DE LA MUESTRA.
 - 5. VARIABLES A ESTUDIO.
 - 6. PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS.
 - 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.
 - 8. PLAN DE TRABAJO Y LIMITACIONES.
 - D. RESULTADOS.
 - 1. DATOS DEMOGRÁFICOS, EPIDEMIOLOGICOS Y DE ESTANCIA.
 - 2. CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO.
 - 3. ESTADIAJE LOCO-REGIONAL Y A DISTANCIA.
 - 4. CIRUGÍA: RELACION CON ECOENDOSCOPIA Y CON NEO-ADYUVANCIA.
 - 5. TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.
 - 6. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.
 - 7. COMORBILIDAD.
 - 8. STENT Y COMPLICACIONES.
 - 9. ESTUDIO DE MORTALIDAD EN RELACIÓN A LA CIRUGÍA Y ESTADIO QUIRÚRGICO.
 - 10. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA.
 - E. DISCUSIÓN.
 - F. CONCLUSIONES.
- III. BIBLIOGRAFÍA.
- IV. ANEXOS.

I. ASPECTOS PRELIMINARES.

A. VISTO BUENO DEL DIRECTOR. ANEXO II.

B. RESUMEN:

OBJETIVO: Describir y evaluar el manejo del cáncer de esófago en un hospital de 3º nivel en la práctica clínica diaria.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se recogen 177 pacientes con carcinoma de esófago en total. La muestra se crea a partir de la fusión de datos de informes de alta codificados por CMBD y de piezas y biopsias de anatomía patológica del Hospital Clínico “Lozano Blesa” realizando un estudio retrospectivo descriptivo desde enero de 2004 hasta septiembre de 2013. Analizamos las características de los pacientes basándonos en variables epidemiológicas, diagnósticas y de tratamiento.

RESULTADOS: La edad media al diagnóstico es de 66,50 años, 24 pacientes eran mujeres, la mayoría procedentes del servicio de digestivo y oncología (126 pacientes), 54,9% carcinomas escamosos, 39,9% adenocarcinomas, el 42% de ellos sobre esófago de Barrett. El 26,3% presentaba enfermedad metastásica de inicio, se les realizó ecoendoscopia al 13,3% del total de pacientes. El 32,9 % (57 pacientes) fueron operados como tratamiento de la enfermedad, predominando el grupo de pacientes con estadio localmente avanzado. El 4,1% de los pacientes recibieron tratamiento con QT+RT definitiva, un 39% (67 pacientes) recibieron tratamiento con intención neoadyuvante, un 30% recibieron tratamiento paliativo. Un total de 29 de los 57 pacientes operados sufrieron algún tipo de morbilidad quirúrgica asociada. Se colocaron stents esofágicos aproximadamente al 50% de la muestra.

CONCLUSIONES: Un correcto manejo del paciente con cáncer de esófago mediante las técnicas diagnósticas apropiadas favorece un tratamiento dirigido más específico y mejora la supervivencia.

C. PALABRAS CLAVE: Carcinoma escamoso de esófago, adenocarcinoma esofágico, esófago de Barrett, neoplasia de esófago.

II. CUERPO DEL TRABAJO.

A. INTRODUCCIÓN.

1. RELEVANCIA DEL PROBLEMA A ESTUDIO.

El carcinoma de esófago es el 8º cáncer más frecuente en el mundo. En 2013 se estimó que 17.990 personas iban a ser diagnosticadas de esta enfermedad en EE.UU., de las cuales 15.210 fallecerían por este motivo. Se calcula una incidencia en España, para el año 2015 de 2218 casos para ambos sexos. La incidencia del cáncer de esófago presenta una de las variaciones más importantes en el planeta, habiendo diferencias de hasta 60 veces entre zonas endémicas y zonas de baja incidencia¹. Las áreas de prevalencia más elevada son el sudeste de África, Irán, India y China (“cinturón asiático del cáncer de esófago”)².

Los tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma escamoso de esófago (CEE), que tiende a localizarse en el tercio medio y superior del esófago, y el adenocarcinoma, que suele localizarse a nivel del esófago distal y/o unión esófago-gástrica. Entre ambos representan más del 95% de los tumores de esófago. La incidencia global del cáncer de esófago en países occidentales se ha incrementado un 15-20% en los últimos 30 años observándose un cambio en la tendencia de acuerdo al patrón histológico. Tradicionalmente el carcinoma predominante ha sido el escamoso, cuya incidencia ha permanecido estable, mientras se observa un aumento de la incidencia del adenocarcinoma, que ha cuádruplicado sus tasas y es, de hecho, el tipo más frecuente en países como EE.UU. y Europa occidental^{2,1,3,4,5}.

2. FACTORES DE RIESGO.

Los factores de riesgo comunes en ambos tipos histológicos son el tabaco, la radioterapia, el sexo masculino y la edad avanzada. Se ha demostrado que es más frecuente en el varón en una relación aproximada de 2:1 respecto a la mujer, y que aumenta su incidencia con la edad ^{6,1,7,4}. Como factores de riesgo específicos del CEE destacan el alcohol y otros irritantes crónicos ^{8,9,2,10,11}. Los factores de riesgo principales del adenocarcinoma de esófago son la obesidad, la raza blanca, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) el esófago de Barrett (EB)^{12,5,13,14,15,2}. Según el *American College of Gastroenterology*, el EB es un cambio en el epitelio del esófago distal de cualquier

longitud que puede ser reconocido en la endoscopia como una mucosa ectópica sugestiva de ser de origen gástrico y que se confirma mediante la presencia de metaplasia intestinal (MI) en las biopsias obtenidas. Se ha postulado que el cambio al epitelio tipo Barrett sea algo que se genera en la membrana basal del epitelio esofágico, que sufre una serie de cambios moleculares consecuencia del proceso inflamatorio inicial secundario a la ERGE por lo que las células madre epiteliales generan un epitelio columnar en lugar de un epitelio estratificado escamoso ^{2,4,15}. Un meta-análisis de 47 estudios, con un total de 11.279 pacientes y un seguimiento de 47.496 personas-año, evaluó la incidencia de adenocarcinoma sobre EB. Según el análisis de los 8 estudios con suficiente calidad, la incidencia estimada de adenocarcinoma sobre EB es de 3,9 por 1000 personas-año y de adenocarcinoma y/o displasia de alto grado (DAG) de 7,7 por 1000 personas-año, es decir, el 19-59% de los casos de EB con DAG progresan a adenocarcinoma en 1 año ⁴. Por el momento, la displasia es el único marcador de riesgo de desarrollar un adenocarcinoma. La prevención secundaria o cribado del adenocarcinoma sobre EB mediante endoscopia no ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados, aunque, a pesar de ello, está totalmente vigente ^{2,12,16}.

3.PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Los síntomas son comunes al CEE y al adenocarcinoma. Los más frecuentes en el momento del diagnóstico son la disfagia mecánica, el dolor retroesternal o epigástrico, y la pérdida de peso, que si es superior al 10% en los últimos 6 meses se asocia con un peor pronóstico. La aparición de estos síntomas suelen corresponder con el diagnóstico de una neoplasia avanzada. Otros síntomas frecuentes son la disfonía por afectación del nervio recurrente, el hipo por invasión transmural con afectación diafragmática, la sialorrea, la regurgitación, la sintomatología respiratoria, en muchas ocasiones secundaria a una fístula traqueo-esofágica, la hemorragia digestiva o los dolores óseos por metástasis ².

4.DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de elección es mediante la endoscopia digestiva alta con toma de biopsias, siendo necesarias hasta 7 muestras de zonas no necróticas para que la precisión diagnóstica sea máxima¹. La rentabilidad diagnóstica aumenta si se usan tinciones tipo lugol o azul de metileno y, más recientemente, NBI. Cuando existe una estenosis que impide acceder con precisión a la lesión, la citología puede ayudar al diagnóstico. Es

conveniente una exploración minuciosa de la hipofaringe y estómago para descartar tumores sincrónicos o metástasis gástricas^{2, 1,17}.

5.EVALUACIÓN DE LA EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD.

La revisión de la clasificación por estadios según la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) del 2010, está basada en una revisión previa de la *Worldwide Esophageal Cancer Collaboration* (WECC) que analizó los datos de 4627 pacientes con cáncer de esófago. Los datos muestran que la supervivencia disminuye con el aumento de la invasión tumoral sobre la pared esofágica, el número de ganglios regionales y la presencia de metástasis. Esta clasificación separa los CEE de los adenocarcinomas, ya que, a igual estadio, la supervivencia en los CEE es inferior al adenocarcinoma, e incluye TNM, localización tumoral y grado de diferenciación celular (Tablas 5.1 y 5.2, y Cuadro 5.1). Asimismo, incorpora el concepto de “tumores de la unión” que hace referencia a aquellos cánceres presentes en los primeros 5 cm del estómago y que se extienden hacia la zona de la unión esófago-gástrica, pudiendo llegar hasta el esófago distal. Habitualmente se trata de adenocarcinomas, con frecuencia en el contexto del EB¹.

Estadios tumorales del carcinoma escamoso de esófago.

Estadio 0	Tis	N0	M0	1,X	Cualquiera.
Estadio IA	T1	N0	M0	1,X	Cualquiera.
Estadio IB	T1	N0	M0	2,3	Cualquiera.
	T2-T3	N0	M0	1,X	Bajo,X.
Estadio IIA	T2-T3	N0	M0	1,X	Alto, medio.
	T2-T3	N0	M0	2,3	Bajo, X.
Estadio IIB	T2-T3	N0	M0	2,3	Alto, medio.
	T1-T2	N1	M0	Cualquiera.	Cualquiera.
Estadio IIIA	T1-T2	N2	M0	Cualquiera.	Cualquiera.
	T3	N1	M0	Cualquiera.	Cualquiera.
	T4a	N0	M0	Cualquiera.	Cualquiera.
Estadio IIIB	T3	N2	M0	Cualquiera.	Cualquiera.
Estadio IIIC	T4a	N1-N2	M0	Cualquiera.	Cualquiera.
	T4b	Cualquiera.	M0	Cualquiera.	Cualquiera.
	Cualquiera.	N3	M0	Cualquiera.	Cualquiera.
Estadio IV	Cualquiera.	Cualquiera.	M1	Cualquiera.	Cualquiera.

Tabla 5.1: Modificado de: Estadios tumorales del carcinoma escamoso de esófago según AJCC 2010 (18) .

Estadios tumorales del adenocarcinoma de esófago y carcinoma de la unión.

Estadio	Tamaño (T)	Ganglios (N)	Metástasis (M)	Grado diferenciación.
Estadio 0	Tis	N0	M0	1,X
Estadio IA	T1	N0	M0	1,2,X
Estadio IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1,2,X
Estadio IIA	T2	N0	M0	3
Estadio IIB	T3	N0	M0	Cualquiera.
	T1-T2	N1	M0	Cualquiera.
Estadio IIIA	T1-T2	N2	M0	Cualquiera.
	T3	N1	M0	Cualquiera.
	T4a	N0	M0	Cualquiera.
Estadio IIIB	T3	N2	M0	Cualquiera.
Estadio IIIC	T4a	N1-N2	M0	Cualquiera.
	T4b	Cualquiera.	M0	Cualquiera.
	Cualquiera.	N3	M0	Cualquiera.
Estadio IV	Cualquiera.	Cualquiera.	M1	Cualquiera.

Tabla 5.2: Modificado de: Estadios tumorales del adenocarcinoma de esófago y carcinoma de la unión según AJCC 2010 (18).

T: Tumor primario.

Tx: No puede ser evaluado.

T0: No evidencia de tumor primario.

Tis: displasia de alto grado (neoplasia intra-epitelial no invasiva).

T1: Tumor invade la lámina propia, muscularis mucosae o submucosa:

T1a: Tumor invade la lamina propia o *muscularis mucosae*

T1b: Tumor invade la submucosa.

T2: Tumor invade la muscular propia.

T3: Tumor invade la adventicia.

T4: Tumor invade estructuras adyacentes:

T4a: Tumor resecable que invade pleura, pericardio o diafragma.

T4b: Tumor irresecable que invade otras estructuras adyacentes: aorta, cuerpo vertebral,.

N: Ganglios linfáticos regionales:

Nx: No pueden ser evaluados.

N1: Metástasis en 1-2 ganglios regionales.

N2: Metástasis en 3-6 ganglios regionales.

N3: Metástasis en 7 o más ganglios regionales.

M: Metástasis a distancia:

M0: No existen.

M1: Existen metástasis a distancia.

G: Grado histológico:

GX: No puede ser evaluado.

G1: bien diferenciado.

G2: moderadamente diferenciado.

G3: pobremente diferenciado.

G4: indiferenciado.

Cuadro 5.1: Modificado de: TNM cáncer esófago. AJCC 2010 (18).

Diversos estudios han demostrado que la extensión del tumor en el momento de la cirugía es el factor pronóstico más importante en relación con la supervivencia de los pacientes con cáncer de esófago. Por ello, una correcta estadificación es fundamental para tener datos sobre el pronóstico y para escoger el tratamiento más adecuado^{19, 20}. Alrededor de un 50% de los pacientes presentan una enfermedad irresecable o metastásica en el momento del diagnóstico. A su vez, en menos del 60% de los pacientes con cáncer

resecable va a ser posible realizar una resección curativa. Tras una cirugía radical, de manera global, la supervivencia a 5 años es del 95% en el estadio 0, 50-80% en estadio I, 30-40% en estadio IIA, 10-30% en estadio IIB, y 10-15% en estadio III. Los pacientes con enfermedad metastásica (estadio IV) tratados con quimioterapia paliativa tienen una supervivencia media de 12 meses².

ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA.

La ultrasonografía endoscópica (USE) permite diferenciar el grado de afectación transmural (T) así como la existencia de adenopatías locoregionales y a distancia (N). Asimismo, permite realizar punciones aspirativas con aguja fina (PAAF) de los ganglios sospechosos para estudio AP. Un meta-análisis que reunió un total de 49 estudios y 2558 pacientes comparó los resultados de la estadificación con USE en relación con los hallazgos en la pieza quirúrgica tras esofagectomía²¹. Este meta-análisis demuestra que el valor predictivo negativo de la USE es mayor conforme aumenta la invasión tumoral, es decir, a mayor T, las posibilidades de sobrediagnóstico disminuyen. A su vez, debido a su alta especificidad en la detección de T1, cuando se sospecha un T1 mediante USE, la posibilidad de que sea un estadio superior es baja, hecho especialmente relevante en la elección del tratamiento, ya sea endoscópico o quirúrgico (Tabla 5.3).

Sensibilidad y especificidad de USE según T.

	Sensibilidad	Especificidad
T1	81,6% (IC 95% :77,8-84,9)	99,4% (IC 95%: 99,0-99,7)
T2	81,4% (IC 95%: 77,5-84,8)	96,3% (IC 95%: 95,4-97,1)
T3	91,4% (IC 95%: 89,5-93,0)	94,4% (IC 95%: 93,1- 95,5)
T4	92,4% (IC 95% :89,2-95,0)	97,4% (IC 95% :96,6-98,0)

Tabla 5.3: Modificado de: Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. World J Gastroenterol 2008;14(10):1479-90 (21).

El mismo estudio²¹ refiere que la sensibilidad diagnóstica para la detección de las adenopatías mejora cuando se combina la USE con la PAAF, pasando del 84,7% (IC 95%, 82,9-86,4) si se utiliza USE únicamente al 96,7% (IC 95% 92,4-98,9) si se combina con PAAF, disminuyendo, por lo tanto, la tasa de falsos negativos sin incrementar la morbilidad^{21, 1}. De manera similar, la especificidad aumenta del 84,6% (IC 95%, 83,2-85,9) al 95,5% (IC 95%, 91,0-98,2).

TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA.

La mayor utilidad de la tomografía computarizada (TC) es en la evaluación de metástasis en órganos sólidos. No obstante, no permite evaluar la afectación transmural (T) y su sensibilidad para el diagnóstico de ganglios mediastínicos, sin asociar otras técnicas de imagen, es solamente del 48%^{2, 21}.

BRONCOSCOPIA.

Permite descartar la afectación de las vías respiratorias, en neoplasias de localización supracarinal. Es imprescindible cuando se prevé la resección quirúrgica pero también cuando se trata al paciente de forma paliativa con tratamientos con alto riesgo de formación de fístulas traqueo-esofágicas².

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES.

La máxima utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) se basa en detectar enfermedad metastásica a distancia, ya que identifica hasta un 15% de las metástasis que no han sido capaces de detectar otras pruebas de imagen. Su utilidad se potencia con la asociación a la TC, al unir la imagen metabólica con la localización anatómica. La rentabilidad diagnóstica disminuye considerablemente para la estadificación locorregional^{2,22,23,24}.

RESECCIÓN ENDOSCÓPICA MUCOSA.

La resección endoscópica mucosa (EMR) está creciendo en su uso como modalidad terapéutica pero también como método diagnóstico para la evaluación de la profundidad de la lesión. En un meta-análisis de 12 estudios tras comparar los resultados de la cirugía o de la EMR con los obtenidos mediante USE para el diagnóstico de adenocarcinoma estadio pT1, la concordancia fue únicamente del 65%. Además, mediante EMR se puede establecer el estadio T de forma similar a la cirugía en tumores de 3 cm o inferiores. La

EMR se usa fundamentalmente cuando existen dudas sobre si el estadio es T1a o T1b y, por lo tanto, si el tratamiento debe ser endoscópico o quirúrgico^{19, 1}.

6. PRONÓSTICO.

La presencia de metástasis a distancia es el factor pronóstico más importante. En los pacientes sin enfermedad metastásica, la resección completa, macro y microscópica del tumor, constituye el factor pronóstico independiente más importante. En el subgrupo de pacientes en los que se consigue una resección completa, el número y localización de los ganglios afectados representa el factor pronóstico independiente más importante^{2,25,26}.

7. TRATAMIENTO.

Los esquemas de tratamiento que se utilizan hoy en día se fundamentan en el estadio del tumor y el estado general del paciente. Dentro de estos esquemas las modalidades son varias, incluyendo tratamientos locales y sistémicos basados en quimioterapia, radioterapia y cirugía (Figura 1.4).

Esquema de manejo del tratamiento del cáncer de esófago.

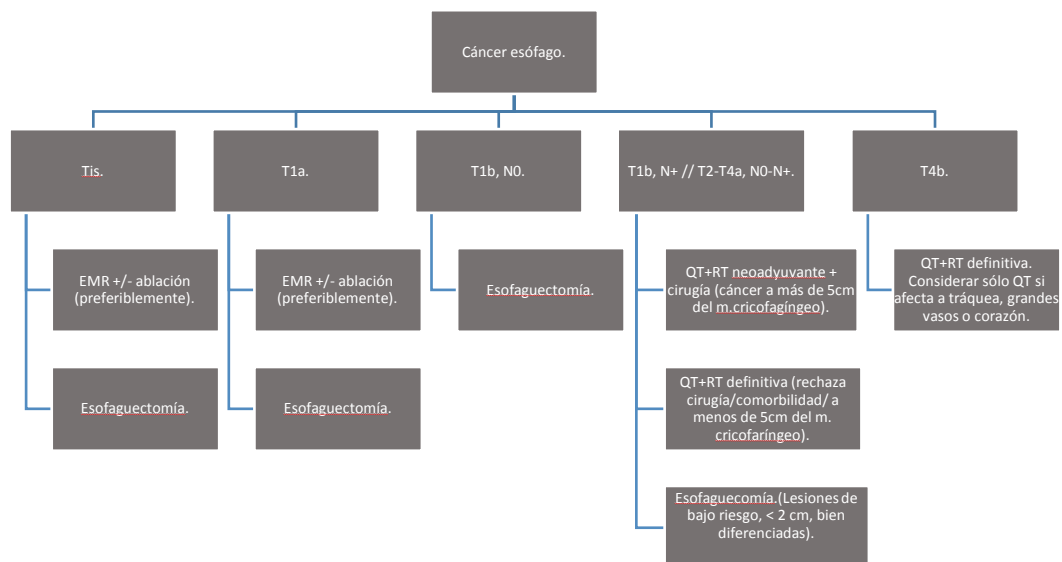


Figura 7.1: Tratamiento del carcinoma esofágico según estadios. Modificado de NCCN *clinical practice guidelines in oncology*. 2013 (1).

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO.

El riesgo de metástasis ganglionares en los tumores confinados a la mucosa (T1a) (principalmente son adenocarcinoma) es el del 1-2%. Por ello, un tratamiento local endoscópico puede considerarse suficiente como tratamiento definitivo. En los tumores que invaden la submucosa (T1b), el riesgo de metástasis ganglionares excede el 10%, por lo que no es viable, en principio, un tratamiento endoscópico definitivo. En pacientes T1a, el tratamiento endoscópico y el quirúrgico presentan tasas de supervivencia comparables. El tratamiento endoscópico se acompaña de una menor tasa de complicaciones técnicas, y aunque presenta una mayor tasa de lesiones metacrónicas, éstas pueden ser tratadas endoscópicamente en la mayoría de ocasiones¹⁹.

Por otro lado, la endoscopia puede tener otra vertiente de actuación como tratamiento paliativo del cáncer de esófago. En este sentido, se considera ideal aquel que consigue mejorar la disfagia, es seguro, bien tolerado, sencillo, precisa de poco mantenimiento y es barato. Las prótesis metálicas autoexpandibles son las que más se acercan a este ideal, y constituyen el tratamiento de primera elección, aunque su potencial limitación es su coste^{2,5}. Existen otro tipo de prótesis esofágicas, rígidas, que prácticamente no se usan, y también las hay autoexpandibles pero de material plástico, que comparadas con las metálicas han proporcionado peores resultados en ensayos clínicos aleatorizados, con mayores tasas de complicaciones técnicas y de migración tardía²⁷. Las prótesis permiten una mejoría clínica más prolongada que las dilataciones hidroneumáticas, y pueden usarse también en casos de fístulas traqueo-esofágicas. Sus complicaciones más frecuentes son la migración y la perforación encubierta^{2,5}. Las prótesis esofágicas también se usan como tratamiento puente y favorecer la nutrición mientras recibe un tratamiento con intención curativa, generalmente QT+RT neoadyuvante^{28,29}.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

Está indicado como tratamiento con intención curativa en tumores T1aN0 o T1bN0, o tras tratamiento de inducción, habitualmente radio-quimioterapia, cuando éste está indicado. En todos los casos deben ser tumores situados a más de 5 cm de distancia del músculo cricofaríngeo¹.

Existen múltiples técnicas quirúrgicas aunque sin grandes diferencias en el resultado final en cuanto a supervivencia. La linfadenectomía debe ser “en bloque”, y se considera que

para una correcta estadificación el número de ganglios resecados debe ser un mínimo de 15 ganglios¹.

La morbilidad quirúrgica varía entre el 40% y el 70%, siendo las complicaciones más frecuentes las respiratorias, en forma de neumonía y síndrome de distres respiratorio del adulto (8-25%), la fuga anastomótica (3-30%), quilotórax (6-10%) y complicaciones cardíacas (11-24%). La morbilidad respiratoria está influenciada por múltiples factores dependientes tanto del paciente (edad, estado basal), de la enfermedad (tabaco, estadio tumoral), del tratamiento oncológico (neumonitis por radioterapia, toxicidad) y la propia cirugía (duración, transfusiones o tipo de intervención)³⁰.

En manos expertas y con una selección adecuada de los pacientes la mortalidad post-operatoria es del 2-5%². En un meta-análisis que incluía 43 estudios observacionales se concluyó que el volumen de pacientes atendidos con esta patología en un hospital era clave para disminuir la mortalidad post-quirúrgica y aumentar la supervivencia, incluso en mayor grado que el número de cirugías hechas por el cirujano experto que realizaba la intervención. Este meta-análisis tenía una variabilidad elevada inter-estudios y el punto de corte de lo que cada centro de referencia consideraba como “alto volumen” de pacientes operados era muy distinto³¹.

RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA.

De forma global, el CEE responde mejor al tratamiento oncológico mediante quimioterapia, radioterapia o ambas que el adenocarcinoma, a pesar de ser un tipo histológico más agresivo en su evolución natural¹. La radioterapia no ha demostrado un aumento de la supervivencia a largo plazo, administrada pre- o post-cirugía, por lo que se considera un tratamiento paliativo cuando se realiza de manera aislada³².

Tratamiento neoadyuvante.

El tratamiento neoadyuvante mediante quimioterapia y radioterapia de inducción, seguido de cirugía con intención curativa, es el tratamiento que con más frecuencia reciben los pacientes con carcinoma de esófago resecable².

En el ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico CROSS se comparó la combinación de quimioterapia y radioterapia seguida de cirugía con la cirugía de forma aislada en pacientes con cáncer de esófago resecables (T2-T3, N0-N+, M0). El ensayo demostró que la neoadyuvancia mejoraba la mediana de supervivencia de forma significativa frente a

la cirugía (49 meses vs. 24 meses, respectivamente; HR, 0,498, IC 95%: 0,357-0,693; $p<0,001$). Adicionalmente, la resección R0 fue superior en el grupo de tratamiento multimodal respecto al de cirugía (92% vs. 69%, respectivamente; $p<0,001$)¹.

Tras el tratamiento de inducción, debe re-evaluarse la extensión neoplásica y el estado fisiológico del paciente^{1,5}. Si se considera que es posible realizar una resección radical, el tratamiento quirúrgico debería realizarse a las 3 semanas de finalizar la neoadyuvancia. Con esta estrategia se consigue rescatar hasta un 30% de pacientes que, de otra manera, únicamente recibirían tratamiento con intención paliativa². Se sabe que su efecto es máximo en pacientes que han conseguido una respuesta histológica completa tras el tratamiento^{30, 1, 33}.

Tratamiento adyuvante.

La posibilidad de asociar tratamiento adyuvante en los pacientes a los que se ha efectuado una resección radical puede evaluarse de forma individualizada cuando del estudio de la pieza operatoria demuestra un estadio pT3-T4 y/o pN+, o bien cuando existe infiltración microscópica o macroscópica de los márgenes de resección². La eficacia de la adición de QT-RT post-quirúrgica frente a cirugía aislada no ha sido demostrada en ensayos clínicos aleatorizados^{1,2, 34}.

Quimioradioterapia sin cirugía asociada.

El tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia frente a radioterapia aislada, ambas opciones sin cirugía asociada, fue estudiado en un único ensayo clínico aleatorizado, RTOG 85-01, que demostró un aumento de la mediana de supervivencia de 9 a 14 meses ($p<0,001$), y un aumento de la supervivencia a 5 años de 0% a 27% (IC 95%: 15%-37%), con una supervivencia estimada para el grupo de tratamiento combinado de 22% a los 8 años y 20% a los 10 años¹. Las indicaciones de este tratamiento son los tumores irresecables en el momento del diagnóstico (T4b) no metastásicos, los pacientes con tumores resecables al diagnóstico pero que no son candidatos para una cirugía por comorbilidad o estado general del paciente y, por último, los tumores cervicales localizados a menos de 5 cm del músculo cricofaríngeo².

Tratamiento paliativo.

La quimioterapia paliativa mejora la calidad de vida en pacientes con enfermedad metastásica, aunque el efecto sobre la supervivencia en términos globales es escaso.

Actualmente están siendo estudiadas terapias dirigidas contra moléculas específicas que se sobreexpresan o que participan en la patogénesis y evolución del carcinoma de esófago. Un ejemplo claro es el Transtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti – her 2, que se encuentra sobre-expresado en los adenocarcinomas, y que actualmente forma parte del tratamiento QT paliativo de primera línea de los adenocarcinomas de esófago distal, unión esófago gástrica y gástricos ^{1, 35,36,37}.

B. OBJETIVOS.

Objetivo principal del estudio: Describir y evaluar el manejo en la práctica clínica habitual de un centro hospitalario de 3º nivel del cáncer de esófago.

Objetivos secundarios del estudio:

- ✓ Describir las características epidemiológicas y la comorbilidad de los pacientes con carcinoma de esófago.
- ✓ Describir el uso de las nuevas técnicas endoscópicas y de imagen en nuestro centro para el estadiaje de los carcinomas de esófago.
- ✓ Evaluar la correcta indicación de los tratamientos según estadio de la enfermedad.
- ✓ Valorar el número de pacientes que han respondido completamente al tratamiento neoadyuvante con una ausencia de neoplasia en la pieza quirúrgica y demostrar en qué se traduce en términos de supervivencia.
- ✓ Estudiar la morbi-mortalidad relacionada con la cirugía del cáncer de esófago.
- ✓ Investigar las indicaciones del manejo endoscópico o por radiología intervencionista como tratamiento puente o paliativo mediante la colocación de stents esofágicos en nuestro centro.

C. METODOLOGÍA PARA EL ALCANCE DE LOS OBJETIVOS DEFINIDOS.

Como se ha evidenciado previamente, el cáncer de esófago es una enfermedad cuya incidencia está aumentando, y cuyo diagnóstico suele realizarse en estadios avanzados, la mayoría de las ocasiones. Mientras se consiguen marcadores serológicos o semejantes para su diagnóstico precoz en pacientes de riesgo, debemos manejarnos con un amplio abanico de técnicas endoscópicas y de imagen para una correcta estadificación y un manejo terapéutico adecuado. Las armas terapéuticas de las que disponemos son agresivas en muchas ocasiones y pueden generar una morbi-mortalidad y unos costes altos si no se usan de forma correcta cuando están indicadas, y son llevadas a cabo en un centro médico con amplia experiencia, algo especialmente importante desde el punto de vista quirúrgico.

Existen cambios recientes en la estadificación del cáncer de esófago y cada vez se individualizan más las opciones terapéuticas teniendo en cuenta la histología, el estadiaje regional y a distancia y las comorbilidades del paciente que padece un carcinoma de esófago. Nuevas técnicas diagnósticas como la ecoendoscopia, la EMR (que puede ser incluso terapéutica en algunos casos) o el PET-TAC están a nuestro alcance y pueden ayudarnos a elegir la mejor opción terapéutica para cada paciente. Un estadiaje sensible y específico, con pruebas comparativas, en manos expertas, reduce la necesidad de tratamientos agresivos, mejora la supervivencia y disminuye los costes.

Para conseguir los objetivos, se realiza la siguiente metodología:

1. DISEÑO.

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, de un único centro, y observacional. Los individuos se han identificado mediante el CMBD (conjunto mínimo básico de datos) para posteriormente obtener los datos mediante la revisión de historias clínicas incluyendo informes hospitalarios, de pruebas complementarias (radiología, endoscopia...) y de piezas de anatomía patológica de nuestro centro hospitalario.

2. ÁMBITO DE ESTUDIO.

Hospital clínico universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza.

3. SUJETOS A ESTUDIO.

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico al alta de carcinoma de esófago y/o con biopsias o piezas quirúrgicas que demuestren la presencia de un carcinoma de esófago desde el 1 de enero de 2004 hasta el 30 de septiembre de 2013 (última fecha registrada).

4. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

La muestra es de un total de 177 pacientes con neoplasia esofágica. Se obtuvieron los datos del departamento de “Archivos” del HCU “Lozano Blesa” con una amplia estrategia de búsqueda por CMBD que incluía pacientes con diagnóstico de cáncer de esófago al alta del hospital y se cotejó con los números de historia clínica registrados en anatomía patológica de nuestro hospital, que incluían muestras de biopsias y/o piezas quirúrgicas con carcinoma de esófago.

5. VARIABLES A ESTUDIO.

De cada paciente registrado en nuestro estudio se recogieron los siguientes datos, extraídos de intranet clínica del hospital “Lozano Blesa” con los números de historia clínica registrados tras la estrategia de muestreo. En casos concretos, ha sido necesario el

acceso al historial clínico que el paciente tiene registrado a nivel de otros hospitales del ámbito de Aragón, mediante la historia clínica electrónica.

Variables recogidas:

-Número de historia clínica.

-Edad al diagnóstico. Variable cuantitativa continua.

-Sexo: 1= hombre, 0= mujer. Variable cualitativa nominal dicotómica.

-Fecha de ingreso y fecha de alta del primer ingreso del paciente en nuestro hospital en relación a la enfermedad a estudio.

-Sección al alta: 1: digestivo, 2: cirugía, 3: oncología, 4: medicina interna, 5: UCI, 6: otras. Variable cualitativa nominal no dicotómica.

-Motivo de alta: 1. Domicilio, 2: exitus, 3: otros . Variable cualitativa nominal no dicotómica.

-Éxitus a fecha de 31/12/2013: Si/No. Variable cualitativa nominal dicotómica. Sí: Paciente fallecido, con evidencia de informe de éxitus intrahospitalario y/o con fecha de éxitus registrada en el registro de la mortalidad del gobierno de Aragón. No: Paciente que no ha fallecido según las fuentes citadas, o que no se sabe su estado.

-Fecha de éxitus.: Fecha de muerte registrada en el informe de éxitus y/o en el registro de la mortalidad del gobierno de Aragón.

-Fecha de diagnóstico: Se toma como fecha el día de la gastroscopia que se tomaron las biopsias compatibles con carcinoma de esófago.

-Anatomía patológica: 1: escamoso, 2: ADK, 3: indiferenciado, 4: otros. Variable cualitativa nominal no dicotómica.

-Esófago de Barrett asociado: 1: si, 0: no. Variable cualitativa nominal dicotómica. El esófago de Barrett se puede evidenciar en biopsias previas al diagnóstico, en la biopsia del diagnóstico o en la pieza quirúrgica si ha sido intervenido el paciente.

-Cirugía: 1: si, 0: no. Variable cualitativa nominal dicotómica.

-Fecha de la intervención quirúrgica.

-Clínica al diagnóstico: 1: disfagia, 2: síndrome constitucional, 3: 1+2, 4: Control rutina esófago de Barrett (screening endoscópico). 5: otros. Variable cualitativa nominal no dicotómica.

-TNM radiológica =TAC. 1: No valorable (realizado, sin enfermedad a distancia). 2: Estadio IV (enfermedad a distancia), 3: no realizado/no conocido. Variable cualitativa nominal no dicotómica.

Se toman resultados conjuntos de PET-TAC si los hay al diagnóstico, pero no se especifica el método de estadiaje radiológico. Cabe destacar que los PET-TAC solicitados

para el diagnóstico inicial, aun sin estar especificados, en una revisión posterior rondaban los 4-5 pacientes como máximo en toda la serie.

-TNM radiológico recodificado : 1: No metástasis o no conocido. 2: Estadio metastásico. Variable cualitativa nominal dicotómica.

-TNM-EUS= Estadiaje locoregional por ecoendoscopia. 0: no realizado, 1: realizado. Variable cualitativa nominal dicotómica.

En nuestro hospital comenzó a usarse de manera más rutinaria a partir del año 2010. Previamente a esa fecha algunos de los pacientes que se consideraba que debían realizarse esta prueba pese a no estar disponible, se derivaban a hospitales de la provincia de Barcelona.

-TNM-EUS estadiaje: Estadio concreto evaluado por ecoendoscopia: T, N. Variable cualitativa nominal no dicotómica.

*T0N0: 1.

*T0N1: 2.

*T1N0: 3.

*T1N1: 4.

*T2N0: 5.

*T2N1: 6.

*T3N0: 7.

*T3N1: 8.

*T4N0: 9.

*T4N1: 10.

*Otros: 11.

-TNM post-quirúrgico: Variable cualitativa nominal no dicotómica.

Se evalúa en la pieza quirúrgica, el componente T, N, incluyendo nº ganglios analizados, localización anatómica y grado de diferenciación celular, una vez realizado el acto quirúrgico. Con los resultados se establece un estadio de la enfermedad según histología.

* Estadio 0: 0

* Estadio IA: 11

* Estadio IB: 12: Estadios IB potencialmente merecedores de neoadyuvancia de inicio.

* Estadio IBA: 121: Estadios IB potencialmente quirúrgicos de inicio.

* Estadio IIA: 21

* Estadio IIB: 22

- * Estadío IIIA: 31
- * Estadío IIIB: 32
- * Estadío IIIC: 33
- * Estadío IV: 4
- * Resección R0: 5
- * Otros: 6

-TNM post-quirúrgico recodificado. Variable cualitativa nominal no dicotómica.

- * Estadío potencialmente quirúrgico.: Estadía en pieza se corresponde con un estadío que era candidato a tratamiento endoscópico o quirúrgico
- * Estadío potencialmente neoadyuvancia.: Estadía en pieza se corresponde con un estadío que debiera haber llevado tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía.
- * Estadío metastásico.: Estadío metastasico evidenciado en el acto quirúrgico.
- * Estadío respondedor.: Estadío respondedor al tratamiento neoadyuvante, sin evidencia de enfermedad neoplásica en la pieza de resección.
- * Otros.

-Concordancia de estadío EUS- Pieza quirúrgica (a nivel loco-regional, T, N) : 1: si, 0: no. 2: No valorable: bien sea porque no es posible conocer el T, N de la pieza quirúrgica o bien sea porque el paciente ha recibido QT+RT neoadyuvante con respuesta completa en la pieza quirúrgica. Variable cualitativa nominal no dicotómica.

-Tratamiento endoscópico de la lesión: 2 ÚNICOS CASOS. Variable cualitativa nominal dicotómica.

*RF: 1.

*Mucosectomía endoscópica: 2

-QT+ RT definitiva: 1: Si. 0: No. Variable cualitativa nominal dicotómica.

Se evalúa a nivel de localización del tumor (menos de 5 cm de distancia del cricofaríngeo), criterios de irresecabilidad en el TAC, claramente especificados o cuando queda reflejado en el informe clínico que el riesgo quirúrgico del paciente es alto y se opta por tratamiento QT+RT definitivo.

-Fecha de QT+RT definitiva.

-Neoadyuvancia: 1: si, 0: no. Variable cualitativa nominal dicotómica.

-Tipo de neoadyuvancia. 1: QT+RT, 2:QT. Variable cualitativa nominal dicotómica.

-Fecha de neoadyuvancia.

-Tratamiento adyuvante: 1: Si, 0: no. Variable cualitativa nominal dicotómica.

- Tipo de tratamiento adyuvante. 1. QT+RT, 2: QT. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Tratamiento paliativo: 1: si, 0: no. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Tipo de tratamiento paliativo. 1: QT+RT, 2: QT, 3: RT, 4: Otros. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
- Complicaciones quirúrgicas: 1: si, 0: no. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Tipo complicaciones quirúrgicas: 1: perforación-fuga anastomosis, 2: estenosis, 3 fistula, 4: IHQ, 5: otras. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
- Fecha de las complicaciones quirúrgicas.
- Reintervención : 1: Si. 0: no. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Fecha de re-intervención.
- Complicaciones médicas post-cirugía: 1: si, 0 : no. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Tipo de complicaciones médicas post-cirugía (cada una es una variable independiente: 1: Si/ 0: No). Variable cualitativa nominal dicotómica. :
- *Infecciosas
- *VM
- *Drogas VA
- *Arritmias
- *Otras.
- Charlson. Variable cualitativa ordinal. Clasificación estandarizada para evaluar comorbilidad del paciente al diagnóstico de la enfermedad ³⁸.
- Stent: 1: si, 0: no. Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Motivo stent: 1. Disfagia, intolerancia via oral, 2 : fistula, 3: otras. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
- Motivo de sucesivos. (tomamos de referencia la colocación del 2º stent, si lo hay): 1. Disfagia, intolerancia via oral, 2 : fistula, 3: otras. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
- Número de stent colocados. Variable cuantitativa discreta.
- Fecha de 1º stent
- Fecha de sucesivos (tomamos de referencia la colocación del 2º stent, si lo hay)
- Complicaciones stent: 1,: si, 0: no Variable cualitativa nominal dicotómica.
- Tipo complicaciones stent: 1: migración, 2: perforación, 3: sangrado, 4: otras. Variable cualitativa nominal no dicotómica.

- Fecha complicaciones stent: (se toma la fecha de la 1º complicación, si hay varias).
- Localización tumor: 1: tercio superior, 2: tercio medio, 3: tercio inferior, 4: unión E-G, 5: otros. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
- Variable efectividad. Variable cualitativa nominal no dicotómica.
 - *Valor 0: Pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía con respuesta completa (no hay cáncer en la pieza quirúrgica).
 - *Valor 1: Pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía pero no hay respuesta completa en la pieza.
 - *Valor 2: Pacientes que por estadiaje de la pieza quirúrgica, deberían haber recibido tratamiento neoadyuvante, pero no han recibido.

RESPECTO A LAS FECHAS: La mayoría de las fechas son exactas. En los pocos casos en los que no se sabía la fecha concreta se ha optado por: Si sólo se conoce el mes, se toma el 1º día de dicho mes, y si sólo se conoce un periodo entre fechas, se hace una media para el cálculo.

6. PROCEDIMIENTOS Y RECOGIDA DE DATOS.

Al inicio del proceso se parte de una muestra de NHC proporcionados por el servicio de “archivos” del HCU “Lozano Blesa” que fue el resultado de una búsqueda por CMBD con criterios amplios para intentar que las pérdidas fuesen las mínimas y que incluía:

- Diagnósticos al alta de carcinoma de esófago.
- Cánceres con diagnósticos genéricos del tipo “tumor gastrointestinal sin especificar”.
- “Otros tumores digestivos”.

El resultado de esta búsqueda fue de 183 pacientes, con los criterios especificados en el período de 2004 a 2011 que tras comprobar uno por uno en intranet su naturaleza neoplásica y su verdadera localización anatómica a nivel gastrointestinal, quedaron reducidos a 118 resultados de NHC (6 NHC duplicados, 58 no correspondían a carcinomas de esófago, sino a cánceres de otras localizaciones, incluyendo incluso extra-gastrointestinales, 1 paciente no correspondía a ese periodo de seguimiento).

Asimismo, se decidió ampliar la búsqueda mediante los registros de Anatomía Patológica. Se realizó una aproximación inicial con los casos correspondientes al año 2010-2011 realizando la búsqueda mediante los resultados de las biopsias y piezas de AP de carcinomas de esófago, identificándose 11 pacientes adicionales a los obtenidos mediante el análisis del CMBD. De manera concreta, para ese año, coincidían 29 de los 40 NHC, lo que se traduce en unas pérdidas de registro del 27,5 % en el año 2010-2011.

Por ello se amplió la estrategia de búsqueda de pacientes, solicitando al servicio de anatomía patológica la identificación mediante las biopsias y /o piezas quirúrgicas de carcinoma de esófago registradas desde los años 2004-2013. La razón de ampliar el estudio 2 años fue para identificar aquellos pacientes diagnosticados en los extremos del intervalo y que pudiesen haber sido excluidos por error. Los nuevos resultados son los siguientes:

- Tres adenocarcinomas de esófago recogidos por CMBD no tenían su NHC correspondiente en AP (en 1 caso se realizó cirugía posterior con resultado de benignidad).
- Quince carcinomas escamosos recogidos por CMBD no tienen su NHC correspondiente en AP (a 4 de ellos se les realizó una IQ de su neoplasia esofágica, de los cuales 1 no se conoce nada respecto a la pieza en el informe por CMBD y los otros 3 son 2 resecciones R0 + 1 cáncer estadio IIB).
- Cinco pacientes tienen registro por CMBD como neoplasia de esófago, con biopsias no compatibles o que no evidencian la enfermedad (x3) ó de los cuales se desconocen múltiples datos pero se sabe por CMBD que presentan una neoplasia esofágica (x2), pero no están registrados en AP.
- Cincuenta y nueve casos nuevos entre pérdidas no registradas por CMBD de 2004 a 2011 y casos nuevos de 2012 y hasta septiembre de 2013 registrados por anatomía patológica (no existen datos de registro por CMBD para esta ampliación de búsqueda).

Al final de la estrategia de búsqueda resultó un total de **177** casos a analizar.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos se recogieron en una hoja de cálculo EXCEL exportándose posteriormente al programa estadístico SPSS 17.0 para su análisis. Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y cálculo de media, desviación estándar e intervalos de confianza al 95%, mediana y rango para las variables cuantitativas. Para valorar la asociación entre las variables se realizó un análisis bivalente utilizando el test chi-cuadrado para variables cualitativas y test de comparación de medias para dos grupos independientes para las variables cuantitativas, t-Student o U de Mann-Whitney según criterios de normalidad aplicando el test de Komogorov-Smirnov. Para la

comparación de variables cuantitativas, paramétricas o no, para grupos independientes con variables cualitativas de más de dos categorías se usó el test de ANOVA o U de Mann Whitney, según criterios de normalidad ya especificados. También se realizó un análisis de supervivencia mediante estudio descriptivo y gráficos de Kaplan-Meier y las diferencias encontradas se analizaron con el test de contraste Log Rank (Mantel –Cox). Se considera que existe significación estadística con una $p < 0,05$.

8. PLAN DE TRABAJO Y LIMITACIONES.

El tiempo de realización del estudio es difícil de medir. En global este estudio comenzó en torno a agosto de 2013. La primera parte fue rápida porque se partía de los datos ya extraídos con el NHC de los pacientes por CMBD. Cuando se quiso comparar con los registros de anatomía patológica y existía un porcentaje de pérdidas tan alto, el proceso comenzó a enlentecerse hasta que conseguimos el listado completo de las piezas y biopsias de anatomía patológica desde 2004 hasta 2013. Entre tanto, a raíz de este trabajo, surgieron nuevos retos y la posibilidad de publicar una revisión al respecto sobre el carcinoma de esófago, algo que está ya editado y listo para publicación³⁹.

Finalmente, ya con todos los datos, se fusionan los resultados en una tabla que refleje a todos los pacientes registrados. Por hacer una aproximación las horas que se calcula que ha precisado este trabajo fin de máster son en torno a 200-225, si bien es un número variable en realidad.

En términos económicos el coste de realización de este estudio ha sido nulo. El problema ha sido de tiempo y accesibilidad a los datos.

Confidencialidad: Se aseguró la confidencialidad de los datos manejados, manejándolos como datos sensibles.

Las limitaciones de este estudio son en orden cronológico:

1. La dificultad de conseguir el número exacto y real de todos los carcinomas de esófago que han sido diagnosticados y/o tratados en nuestro hospital. Ambas fuentes de información de las que hemos partido, tienen pérdidas, si bien parece más fiable partir de las biopsias o piezas quirúrgicas de los pacientes. No tenemos datos por CMBD de la ampliación de búsqueda que hicimos de los años 2012 y 2013.

2. Pacientes remitidos desde otro hospital con el diagnóstico hecho o con datos procedentes de clínicas privadas: Parte de la dificultad de recogida de los datos se ha subsanado con la historia clínica electrónica, pero la anatomía patológica no está accesible a nivel de todo Aragón desde este enlace.
3. Ecoendoscopia antes del 2010. No estaba disponible en nuestro centro y todas las pruebas eran de hospitales de otras comunidades, especialmente Cataluña. No se dispone de informes al respecto y los datos son extraídos de nuevos reingresos que reflejaban el hecho de haberse realizado la prueba previamente.
4. Tratamiento oncológico. A nivel de oncología los términos que usan para definir la intención de cada tratamiento son muy abigarrados y en ocasiones, ni siquiera analizando las sustancias quimioterápicas que usan para cada paciente quedaba claro la intención real del tratamiento. Ayudaba para aclararlo la decisión inicial del comité de tumores, que quedaba reflejada en el informe, y la evolución posterior del paciente (por ejemplo si lo operaban o no). Es muy complicado valorar también la fecha exacta de inicio del tratamiento oncológico. La radioterapia prácticamente nunca se administra ingresada y en muy escasas ocasiones existe informe de CCEE al respecto y la QT, aunque mucho más frecuentemente administrada durante un ingreso en su 1º dosis, también tiene el mismo problema de interpretación.
5. Complicaciones quirúrgicas-reintervenciones: En algunas ocasiones no existe informe de alta desde cirugía tras una intervención quirúrgica y se analiza la evolución en función de diversos informes de UCI, tanto del post-operatorio inmediato como del precoz. Existen casos, los mínimos, que no se ha podido encontrar ni siquiera el informe de UCI.
6. Tamaño muestral: Relación con estadísticos/significación y sobre todo en el apartado de análisis de supervivencia.
7. Diferente número de valores perdidos/no conocidos según variable, lo que supone que los porcentajes de resultados tienen como población referencia un número distinto de pacientes.

Estas son las principales limitaciones o impedimentos en el momento de recoger los datos del estudio, lo cual habrá que tener en cuenta cuando se interpreten los resultados del mismo.

D. RESULTADOS.

1. DATOS DEMOGRÁFICOS-EPIDEMIOLOGICOS Y DE ESTANCIA.

Partiendo de la muestra de 177 pacientes, la edad media al diagnóstico es de 66,5 años (IC 95%:64,8-68,1). **(Gráfico 1)** En la muestra de estudio 24 pacientes eran mujeres, lo que supone únicamente el 13,6% del total. Al alta el 37,6 % de los pacientes (64 personas) procedían del servicio de digestivo y el 36,5% de los mismos (62 personas) procedían del servicio de oncología, siendo por tanto ambos servicios los mayoritarios a partir de dónde los individuos del estudio son dados de alta en su primer ingreso **(Gráfico 2)**. El motivo de alta en el 83,5% de los casos (142 pacientes) es el destino a domicilio, siendo únicamente el éxito en el 15,9% de los mismos (27 pacientes). La mediana de estancia en días de los pacientes durante su primer ingreso es de 14,5días, con un rango de 201 días (mínimo 0 días y máximo de 201 días).

Grafico 1: Edad al diagnóstico.

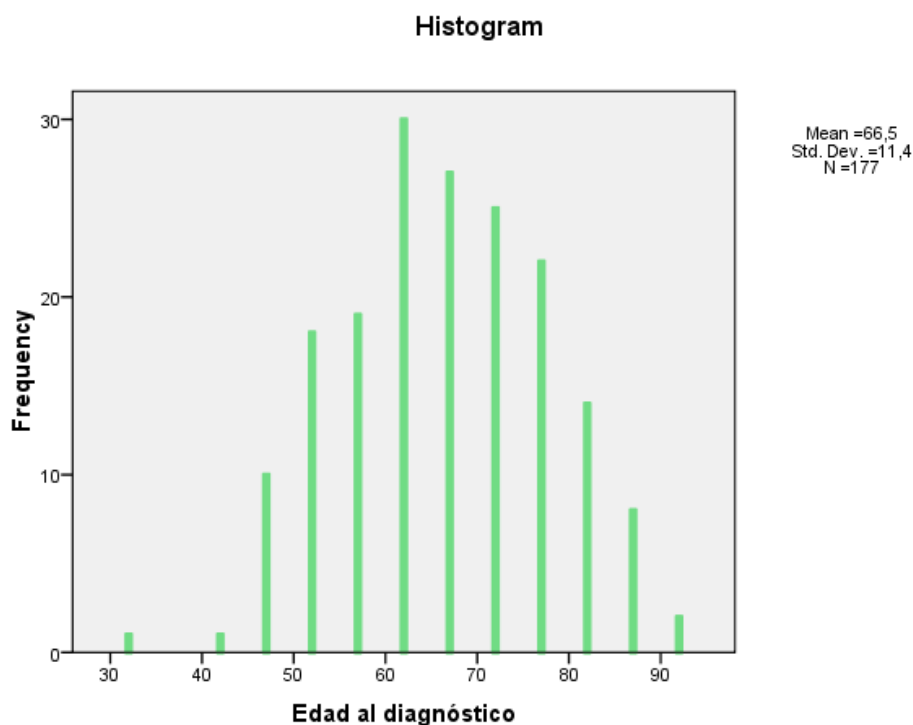
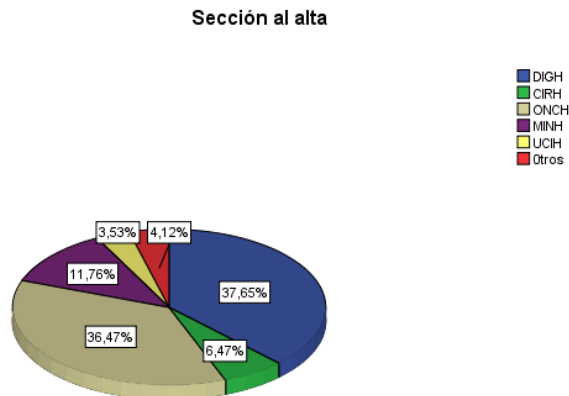


Gráfico 2: Sección al alta.

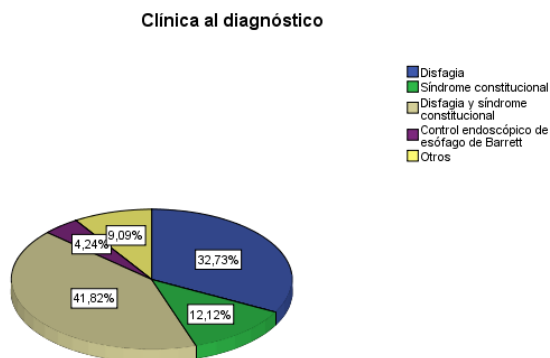


La anatomía patológica al diagnóstico presenta un 54,9% de carcinomas escamosos (95 individuos) y un 39,9% de adenocarcinomas (69 individuos), siendo el resto de diagnósticos anatómo-patológicos muy poco numerosos, y dentro de éstos predominando los de estirpe indiferenciada. Dentro del subgrupo de pacientes con adenocarcinoma de esófago, se ha demostrado relacionarse con esófago de Barrett previo, ya sea por biopsias previas o por la que permite el diagnóstico de carcinoma o ya sea por la evaluación de la pieza quirúrgica si ha sido intervenido, un total de 29/69 adenocarcinomas, lo que supone un 42%, siendo el restante 58% adenocarcinomas no asociados a esófago de Barrett.

2. CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO

El 86,7 % (143 pacientes) de la muestra a estudio al diagnóstico, presentaban como clínica disfagia, síndrome constitucional o una asociación de ambos síntomas. Un 4,2 % (7 pacientes) estaban asintomáticos al diagnóstico y la clínica se derivaba del cribado endoscópico de un esófago de Barrett previo, como screening de un posible adenocarcinoma asociado. **(Gráfico 3)**

Gráfico 3: Clínica al diagnóstico.



3. ESTADIAJE LOCO-REGIONAL Y A DISTANCIA

En el 1º TAC realizado a cada paciente como estadiaje a distancia de su enfermedad, el 26,3 % (45 individuos) presentaba una enfermedad metastásica de inicio y un 69,6% (119 individuos) era no valorable, es decir, no existía enfermedad metastásica en el TAC. En un 4,1% (7 pacientes) no se conoce o no se ha realizado el TAC como estadiaje, pudiendo ser diagnosticado de una enfermedad metastásica, por ejemplo con una ecografía abdominal, pero no se dispone de TAC para evaluación.

Se realizó durante el periodo de estudio un estadiaje loco-regional mediante ECO-endoscopia al 13,3 % de los pacientes (23 individuos). De esos 23 pacientes un 4,3% (1 paciente) era un T0N0 adenocarcinoma al cual se le trató con radiofrecuencia y no disponemos de AP. Otro 4,3% (1 paciente) era un T1N0 adenocarcinoma al cual se le trató con mucosectomía endoscópica con una AP tras mucosectomía de T2N0, y se le intervino por ello, siendo la pieza quirúrgica un T1b N0 (0/5) M0 (Estadio IA). El 26,1% (6 pacientes) se estadiaron como T2 N1, y otro 26,1% (6 pacientes) como un T3N0, siendo los grupos más numerosos. El 21,7% (5 pacientes) se estadio como T3N1, y el 4,3% (1 paciente) como T4N1. En un grupo de pacientes que suponen el 13% (3 individuos) no se conoce con exactitud el estadiaje ya sea por falta de datos sobre la T o porque existiera una estenosis tal que no pudiese ser valorado correctamente la N (sobre todo a nivel de tronco celíaco).

4. ESTADIAJE QUIRÚRGICO : RELACIÓN CON ECOENDOSCOPIA Y TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

En el estadiaje quirúrgico (**Tabla 1**) un 5,5 % (3 pacientes) no se han podido estadiar, bien sea porque faltan datos de T y/o N (ej. Células neoplásicas aisladas), bien sea porque no existía neoplasia (ejemplo: DBG sobre esófago de Barrett).

Tabla 1: TNM post tratamiento quirúrgico.

TNM post-quirúrgico

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Estadio 0	3	1,7	5,5	5,5
	Estadio IV	4	2,3	7,3	12,7
	QT+RT EFECTIVA	12	6,8	21,8	34,5
	Otros	3	1,7	5,5	40,0
	Estadio IA	3	1,7	5,5	45,5
	Estadio IB	2	1,1	3,6	49,1
	Estadio IIA	3	1,7	5,5	54,5
	Estadio IIB	7	4,0	12,7	67,3
	Estadio IIIA	7	4,0	12,7	80,0
	Estadio IIIB	4	2,3	7,3	87,3
	Estadio IIIC	3	1,7	5,5	92,7
	Estadio IBA	4	2,3	7,3	100,0
	Total	55	31,1	100,0	
Missing	System	122	68,9		
Total		177	100,0		

En un análisis por TNM post-quirúrgico recodificado, el 18,2% pacientes (10 en total) se corresponden con un estadio potencialmente quirúrgico, de los cuales, únicamente a 3 se les había realizado una ecoendoscopia previa con resultados de un T2N1, que debió recibir tratamiento con QT+RT y no la recibió, y que en la pieza quirúrgica era un verdadero T1N0, un “otros” por ecoendoscopia que resultó ser un T1N0, y otro paciente

T1N0 por ecoendoscopia, que fue un T1N0 real por pieza quirúrgica. Solamente un individuo de los pacientes potencialmente quirúrgicos en pieza de resección había recibido QT+RT neoadyuvante, siendo un adenocarcinoma sobre esófago de Barrett que en la pieza resultó ser un verdadero estadio 0 y al cual no se le había realizado ecoendoscopia previa para estadiaje. Un 47,3 % (26 pacientes) eran un estadio que por pieza quirúrgica debieran haber recibido QT+RT neoadyuvante, de los cuales, a 3 de ellos se les había realizado una ecoendoscopia previa con resultados concordantes con la pieza quirúrgica a nivel de estadiaje loco-regional. De los 26 pacientes únicamente 14 (53,84%) verdaderamente recibieron QT+RT neoadyuvante, entre los que se incluían los 3 estadiados por ecoendoscopia, el resto no recibió tratamiento oncológico previo a la cirugía. Siguiendo con este análisis, 12 pacientes de los intervenidos se consideran respondedores a la quimio-radioterapia neoadyuvante ya que no tienen células neoplásicas en la pieza quirúrgica. De ellos, el 50% (6 pacientes) tienen una ecoendoscopia previa, con un estadiaje loco regional que justifica el tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía pero que no puede compararse en términos exactos con el estadiaje por pieza quirúrgica porque no hay neoplasia en la pieza de la intervención. El 7,3 % (4 pacientes) tiene un estadio IV, metastásico evidenciado durante la intervención quirúrgica. En el 100% de los casos los pacientes contaban con un TAC sin metástasis observables, al 50% se les había realizado ecoendoscopia para estadiaje loco-regional, y al 50% se les había administrado tratamiento oncológico neoadyuvante. (Gráficos 4, 5 y 6).

Gráfico 4: Estadios por eco-endoscopia y TNM recodificado.

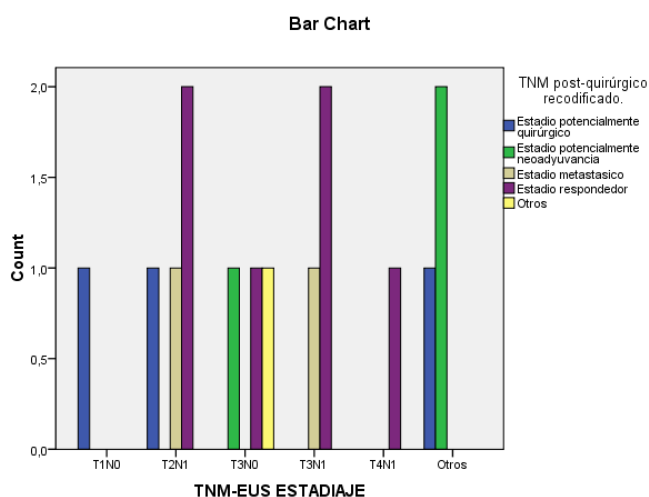


Gráfico 5: Neoadyuvancia Sí/No y TNM recodificado.

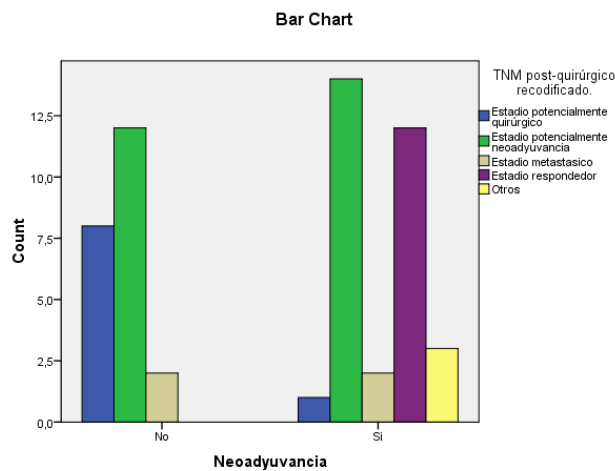
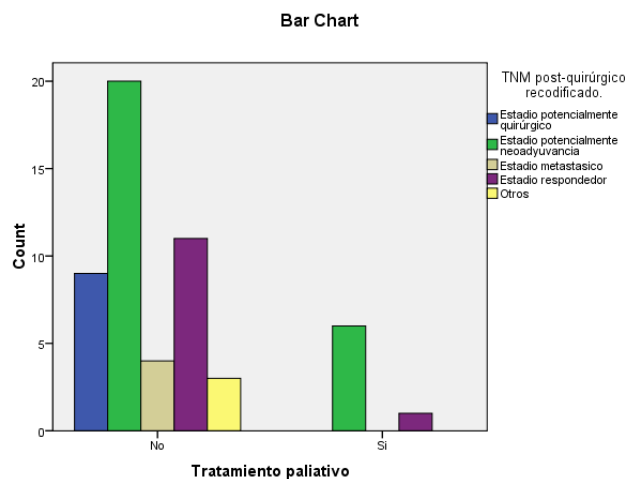


Gráfico 6: Tratamiento paliativo y TNM recodificado.



Valoramos la similitud entre estadios por ecoendoscopia y por TNM post-quirúrgico en el caso de contar con ambos datos algo que ocurre en 15 pacientes del total de la muestra. De ellos, 4 pacientes tienen un estadiaje exacto de la eco-endoscopia por T y N con la pieza quirúrgica, 3 pacientes no coinciden en los datos de estadiaje loco-regional y 8 no son valorables, de los cuales 6 son una respuesta completa al tratamiento neoadyuvante y por ello no son valorables con exactitud, y 2 aparecen en el contexto de estadio metastásico evidenciado por la cirugía y no es valorable una correlación por estadiaje con la ecoendoscopia. Así pues realmente la correcta similitud de estadiaje entre ambas pruebas se da en 10 pacientes del total de 15 pacientes (el 66,6% de los casos) (**Tabla 2**)

Tabla 2: Relación de los estadios por eco-endoscopia y por pieza quirúrgica.

Concordancia ESTADIOS (EUS-PIEZA CX)					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	No	3	1,7	20,0	20,0
	Si	4	2,3	26,7	46,7
	No valorable	8	4,5	53,3	100,0
	Total	15	8,5	100,0	
Missing	System	162	91,5		
Total		177	100,0		

El tiempo desde el inicio del tratamiento neoadyuvante hasta la intervención quirúrgica en días tiene una mediana de 145 días (20 semanas) con un rango de 388 días (mínimo de 48 días (6,8 semanas) y un máximo de 436 días (62 semanas, 15 meses))

5. TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.

El 4,1 % (7 pacientes) han recibido QT+RT definitiva como tratamiento principal. El 39% (67 pacientes) han recibido tratamiento oncológico con intención neoadyuvante, de los cuales 65 pacientes han recibido QT+RT y 2 pacientes QT con intención de inducción a la remisión previo a una posible cirugía posterior. Respecto al tratamiento adyuvante, únicamente un 0,6% han recibido algún tratamiento adyuvante, y corresponde a un único paciente de la muestra (estadio quirúrgico IIIB) que recibió QT+RT post-cirugía. El tratamiento paliativo, ya sea por fracaso de tratamiento previo o porque el paciente no es candidato a otro tipo de tratamiento, lo han recibido el 30% de la muestra, que corresponde a 51 pacientes. El 70% de los pacientes (121 personas) no han recibido tratamiento paliativo, ya sea porque fuesen candidatos, directos o tras tratamiento previo, al ESAD, ya sea porque fallecieran tras el intento de un tratamiento previo o ya sea por éxito del tratamiento previo. Respecto al tipo de tratamiento paliativo el 62,7% (32 pacientes) recibieron QT paliativa, un 21,6% (11 pacientes) recibieron QT+RT paliativa, y el resto de pacientes recibieron tratamiento menos comunes con intención paliativa, por ejemplo RT holocraneal, o braquiterapia. De los pacientes que recibieron tratamiento con intención paliativa, un 50% (25 pacientes) tenía un TAC previo con estadio IV y en el

otro 50 % (25 pacientes) no existía enfermedad metastásica al diagnóstico (de 1 paciente no se dispone de TAC para evaluar esta situación). Comparando las variables cualitativas TAC al diagnóstico en estadio IV frente al resto de estadios y tratamiento paliativo (Si/No), se ha demostrado una relación estadísticamente significativa entre las variables mediante el test de chi cuadrado con una p de 0,00 ($p < 0,05$)(Tabla 3).

Tabla 3: Análisis bivalente comparando TNM recodificado y tratamiento paliativo.

Tratamiento paliativo * TNM radiológico recodificado				
Crosstab				
Count				
		TNM radiológico recodificado		Total
		No MTS o no conocido	Metástasis	
Tratamiento paliativo	No	101	20	121
	Si	25	25	50
Total		126	45	171

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	20,441 ^a	1	,000		
Continuity Correction ^b	18,752	1	,000		
Likelihood Ratio	19,294	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	20,322	1	,000		
N of Valid Cases	171				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 13,16.
b. Computed only for a 2x2 table

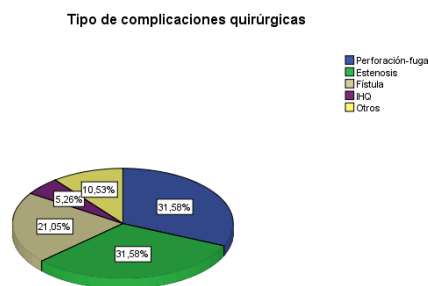
**Análisis mediante el test estadístico Chi Cuadrado. Sig Estadística : $p < 0,05$.*

6. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.

El 32,9 % (57 pacientes) de la muestra han sido operados como tratamiento de la enfermedad neoplásica. De los 57 pacientes operados, se conoce si han existido o no complicaciones quirúrgicas de 56 pacientes (el 98,2 de la muestra de operados). De ellos, un 33,9% (19 pacientes) han presentado alguna complicación quirúrgica siendo las más frecuentes las fuga-deshicencia anastomosis y las estenosis, cada una de ellas con un tanto por ciento de 31,6% (6 pacientes). En el 21,1 % (4 pacientes) existe una evidencia de fístula, generalmente traqueo-esofágica, como complicación post-cirugía, y en el resto de pacientes se evidencian complicaciones más raras como hemotórax por lesión de arteria subcostal o hernia diafragmática post-quirúrgica con necesidad de re-intervención (**Gráfico 7**). Respecto a la necesidad de reintervención para solucionar la complicación quirúrgica que presentaban nuestros pacientes, disponemos de datos de 17 del total de 19 pacientes con complicación quirúrgica evidenciada. De esos 17, únicamente al 23,5 % (4 pacientes) se les re-intervino para solucionar su complicación quirúrgica (1 estenosis, 1 deshicencia-fuga, lesión arteria subcostal y hernia diafragmática yatrogena).

Comparando el tiempo entre la cirugía y la aparición de la complicación quirúrgica con el tipo de complicación quirúrgica, se observa que respecto a la fuga-deshicencia la mediana de aparición son 10,5 días con mínimo de 7 días y un máximo de 23 días. Respecto a la estenosis, la mediana es 94 días con un mínimo de 6 días y un máximo de 722 días. Por último respecto a la fístula la mediana es de 6 días con un mínimo de 4 y un máximo de 52 días. Analizando estadísticamente las variables mediante el test de Kruskal-Wallis, las diferencias encontradas en esta muestra no son estadísticamente significativas ($p= 0,123$). El tiempo desde la fecha de intervención quirúrgica de la neoplasia de esófago, hasta la fecha de aparición de una complicación quirúrgica, tiene una mediana en días de 12 días, con un rango de 718 días (mínimo de 4 días y máximo de 722 días, casi 2 años).

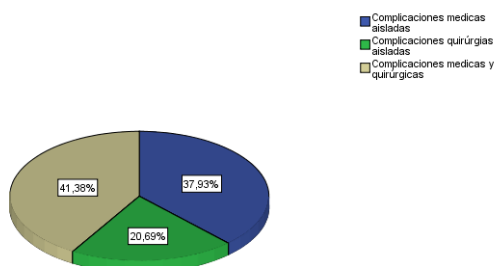
Gráfico 7: Tipos de complicaciones quirúrgicas.



De los 57 pacientes operados, disponemos de datos sobre si han padecido complicaciones médicas relevantes tras el acto quirúrgico de 55 de ellos (96,4% del total de intervenidos). En este caso, las complicaciones médicas han aparecido en el 41,8% de los pacientes (23 pacientes). El 100% de los pacientes con complicaciones médicas han padecido algún tipo de infección con necesidad de antibioterapia de amplio espectro, y el 100% han estado conectado a ventilación mecánica invasiva, siendo otras complicaciones médicas como la necesidad de drogas vasoactivas, arritmias u otras más específicas (polineuropatía del enfermo crítico, complicaciones post-intubación...), no tan frecuentes. El 41,4 % de los pacientes que han sufrido una complicación tras la cirugía, ha tenido un componente mixto (complicación médica y quirúrgica asociadas)(Gráfico 8).

Gráfico 8: Complicaciones médicas, quirúrgicas y mixtas.

Complicaciones medicas y quirurgicas, solas y asociadas.



7 COMORBILIDAD.

Se conoce el índice de comorbilidad de Charlson del 91,5% (162 pacientes) del total de la muestra. Los valores más repetidos de este índice son el valor 2: 30,2% (49 pacientes), valor 3: 16% (26 pacientes), y valor 6: 17,3% (28 pacientes), siendo el resto de valores menos frecuentes en la población a estudio. La mediana tiene un valor de 4 y el rango de 9 (mínimo de 2 y máximo de 11)

8. STENT Y COMPLICACIONES.

En relación a la necesidad de que un paciente tenga que portar un stent, ya sea colocado mediante endoscopia (la inmensa mayoría) o mediante radiología intervencionista, existen datos de un total de 97,2 % de la totalidad de la muestra (172 pacientes). En un 48,8% (84 pacientes) de la muestra especificada, se ha colocado un stent esofágico, y la causa más frecuente ha sido por disfagia/ intolerancia vía oral con un porcentaje del 88% (73 pacientes), seguido por otras causas menos frecuentes como es el caso de fistulas, generalmente traqueo-esofágicas con un 9,6% (8 pacientes) u otras causas más raras. De todos los pacientes a los que se les colocó un stent esofágico, al 23,8% (20 pacientes) se les tuvo que colocar al menos un stent sucesivo más, y el motivo más frecuente de necesidad de nuevo stent fue la disfagia/ intolerancia vía oral con un 70% (14 pacientes) de los casos, seguido de la fístula en el 30% pacientes restante (6 pacientes). La mediana del número de stents colocados a los pacientes con carcinoma de esófago es de 1 stent, con un rango de 9 (mínimo de 1 y máximo de 10). El tiempo entre la fecha de 1º stent y la fecha de sucesivos (tomando de referencia 2º stent, si lo hay) tiene una media de 140,9 días (IC 95%: 61,2-220,6).

De los 84 pacientes a los que se les colocó al menos 1 stent esofágico, un 11,9% (10 pacientes) sufrieron algún tipo de complicación secundaria, 2 de ellos tuvieron una perforación esofágica y los restantes 8 tuvieron una migración del stent. El tiempo entre la fecha de 1º stent y la fecha de complicación del stent tiene una media en días de 73,4 (IC 95%:20,5-126,2).

En el análisis bivariante comparando la necesidad de stent (si/no) frente a el estadio por TAC (Estadio IV/ No estadio IV) mediante el test de Chi Cuadrado, revela unas diferencias estadísticamente significativas con un p valor de 0,001 ($p < 0,05$). (**Tabla 4**)

Tabla 4: Relación de los estadios por TAC y necesidad de stent.

Crosstab				
Count				
		TNM radiologico recodificado		Total
		No MTS o no conocido	Metástasis	
Necesidad de stent	No	53	30	83
	Si	72	11	83
Total		125	41	166

**Análisis mediante el test estadístico Chi Cuadrado. Sig Estadística : $p < 0,05$.*

La localización del cáncer esofágico de manera ordenada en la muestra analizada es la siguiente: 13,6% (24 pacientes) localizados en el tercio superior, un 33,9% (60 pacientes) localizados en el tercio medio, un 36,2% (64 pacientes) localizados en el tercio inferior, 15,8% (28 pacientes) localizados en el territorio de unión esófago-gástrica, y 1 único paciente que se catalogó como “otros” por presentar de forma sincrónica carcinoma de esófago en dos localizaciones.

9. ESTUDIO DE MORTALIDAD RELACIONADO CON LA CIRUGÍA Y CON EL ESTADIO QUIRÚRGICO.

Se parte de un total de 173 pacientes con datos conocidos respecto a su status en relación a la mortalidad y respecto a si han sido o no operados (97,7% de la muestra). De los 57 pacientes operados, han fallecido 32 pacientes, lo que supone el 56,1 % del total de

operados. De los pacientes no operados (116 pacientes) han fallecido 104 pacientes lo que supone el 89,6 % del total de no operados (p valor de 0,00 ($p < 0,05$)). (**Tabla 5**)

Tabla 5: Relación de éxitos (si/no) con cirugía (si/no) de la población a estudio.

Cirugía * Éxitos a 31/12/2013 fusión Crosstabulation

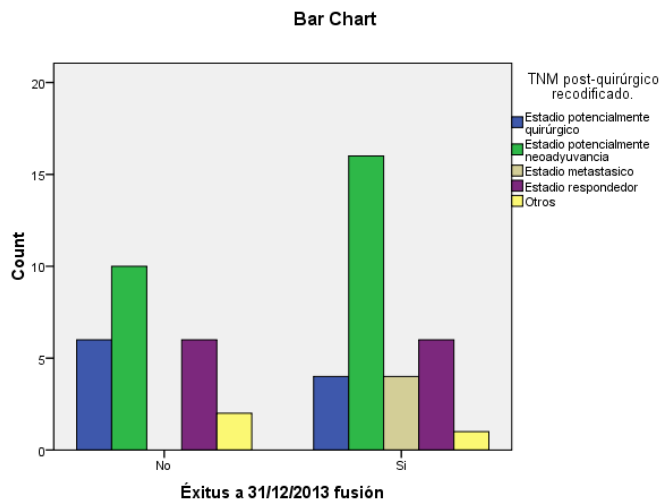
Count

		Éxitos a 31/12/2013 fusión		Total
		No	Si	
Cirugía	No	12	104	116
	Si	25	32	57
Total		37	136	173

**Análisis mediante el test estadístico Chi Cuadrado. Sig Estadística : $p < 0,05$.*

En el análisis descriptivo por subgrupos codificados a partir de la pieza quirúrgica, partiendo de 55 pacientes (de 2 pacientes operados no se sabe el estadiaje de la pieza de intervención quirúrgica), observamos que en el grupo de estadio metastasico por cirugía existe un 100% de mortalidad, en el grupo de pacientes que deberían haber llevado por análisis de pieza quirúrgica un tratamiento neoadyuvante, existe un 61,5% de mortalidad, en el grupo de pacientes que han respondido al tratamiento neoadyuvante existe un 50% de mortalidad y en el grupo potencialmente quirúrgico existe un 40% de mortalidad. (**Gráfico 9**)

Gráfico 9: Mortalidad (si/no) en relación a estadiaje recodificado post-cirugía.

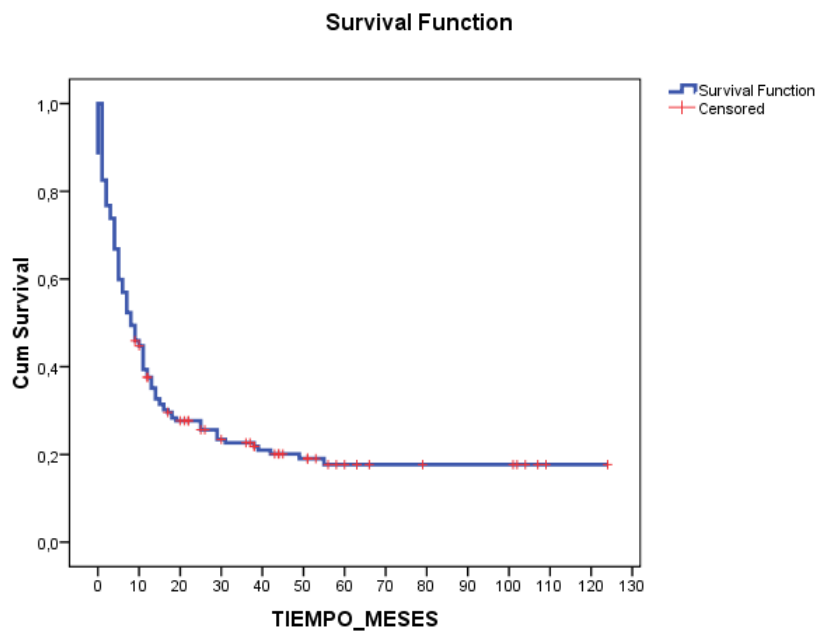


10. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

Partiendo de un tamaño de muestra de 172 pacientes (135 fallecidos, 37 censurados), a los cuales se les puede seguir en el tiempo desde su fecha de diagnóstico de enfermedad hasta su fecha de éxitus/ fecha fin de estudio, (de 5 pacientes no disponemos de la fecha de diagnóstico), analizamos el tiempo de supervivencia medido en meses, de forma cruda y en relación a parámetros modificadores del curso de la enfermedad.

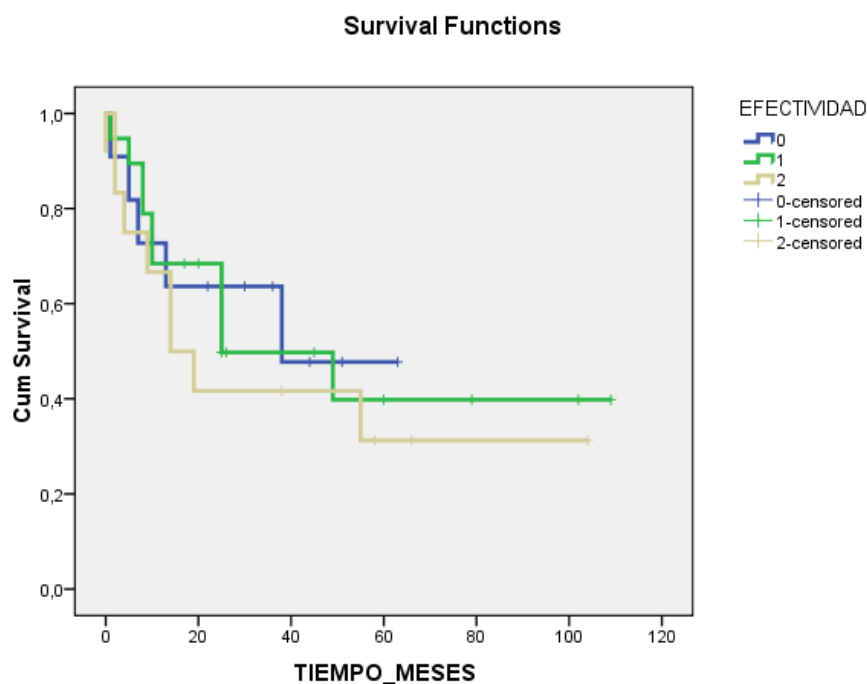
En la muestra de pacientes, de forma global, existe una mediana de supervivencia de 8 meses con un IC 95% de 5,5-10,4 meses. **(Gráfico 10)**

Gráfico 10: Curva de supervivencia de la población a estudio.



Posteriormente el objetivo es comparar los 3 grupos definidos según la variable efectividad. Se realiza un estudio mediante curvas de Kaplan-Meier. Del 1º grupo han fallecido 5/11 (45,4%) pacientes, del 2º grupo 10/19 (52,6%) pacientes, y del 3º grupo 8/12 (66,6%) pacientes. En el primer grupo la mediana de supervivencia es de 38 meses, en el 2º grupo de 25 meses (IC95%: 0,0-57,1), y en el 3º grupo de 14 meses (IC95%: 2,6-25,3). Estas diferencias encontradas no son estadísticamente significativas, medido con el test de contraste Log Rank (Mantel –Cox) p valor de 0,730. **(Gráfico 11)**

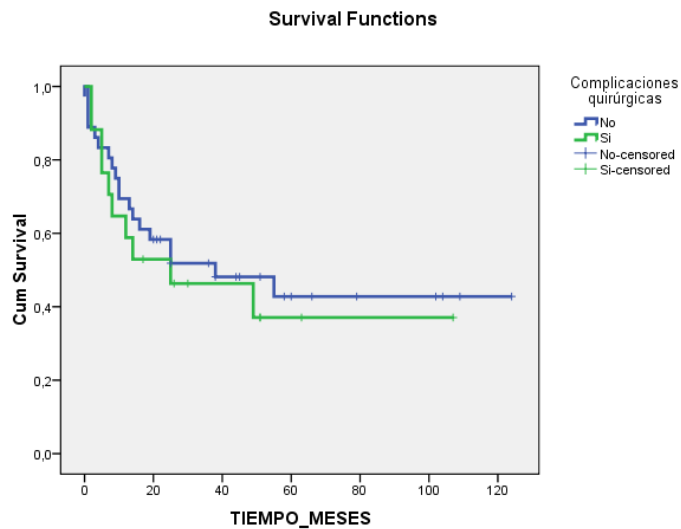
Gráfico 11: Curva de supervivencia según variable EFECTIVIDAD.



Por otro lado, teniendo en cuenta las complicaciones aparecidas tras la cirugía, valorando las complicaciones médicas y quirúrgicas por separado, se realiza un análisis de supervivencia para poder comprobar si existen diferencias. Respecto a las complicaciones tras la cirugía de los 57 pacientes operados se pueden realizar los cálculos a este nivel con 53 pacientes (92,9% de la muestra de operados).

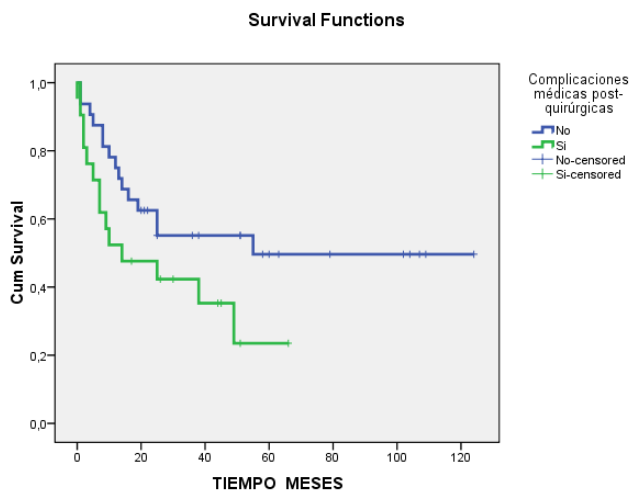
De los pacientes sin complicaciones quirúrgicas, han fallecido 19 de los 36 pacientes (52,7%) y de los pacientes con complicaciones quirúrgicas han fallecido 10 de los 17 pacientes (58,8%). El grupo de pacientes sin complicaciones quirúrgicas tiene una mediana de supervivencia de 38 meses (IC95%: 0,0-77,2), y el grupo de complicaciones quirúrgicas de 25 meses (IC95%:0,0-65,8). Estas diferencias encontradas no son estadísticamente significativas, medido con el test de contraste Log Rank (Mantel –Cox) p valor de 0,619 (**Gráfico 12**)

Gráfico 12: Curva de supervivencia de los pacientes operados según presencia o ausencia de complicaciones quirúrgicas.



En el análisis de supervivencia en relación a las complicaciones médicas, de los pacientes sin complicaciones médicas, han fallecido 15 de los 32 pacientes (46,8%) y de los pacientes con complicaciones médicas han fallecido 14 de los 21 pacientes (66,6%). El grupo de pacientes sin complicaciones médicas tiene una mediana de supervivencia de 55 meses, y el grupo de complicaciones médicas de 14 meses (IC95%: 0,0-37,0). Estas diferencias encontradas no son estadísticamente significativas medido con el test de contraste Log Rank (Mantel –Cox) p valor de 0,074 (**Gráfico 13**).

Gráfico 13: Curva de supervivencia de los pacientes operados según presencia o ausencia de complicaciones médicas.



E. DISCUSIÓN.

Después de analizar los datos extraídos del estudio la discusión se basa en los puntos más relevantes.

En la muestra de pacientes estudiada el adenocarcinoma de esófago todavía no sigue la tendencia actual que se presenta en países como EEUU u otros países europeos, donde es el primer tipo histológico en frecuencia, siendo en esta muestra el carcinoma escamoso el subtipo predominante ^{2,1,4,5}.

Es importante destacar que sólo 7 (24,1%) de los adenocarcinomas relacionados con esófago de Barrett (27 en total) han sido diagnosticados a través de un control endoscópico mediante screening de adenocarcinoma sobre esófago de Barrett. En nuestro hospital al menos desde hace 10 años se realiza el cribado de adenocarcinoma sobre esófago de Barrett y el límite de edad para ello ronda los 70 años. De los resultados se deduce que pese a ello, la inmensa mayoría de los adenocarcinomas sobre esófago de Barrett siguen diagnosticándose cuando son clínicamente evidentes, algo que se relaciona con estadios más avanzados y por tanto con menos armas terapéuticas con las que luchar. Estos datos apoyan la idea de que quizá el screening de adenocarcinoma sobre Barrett no es clínicamente tan efectivo como cabría esperar ^{2,12,16}

Otro punto a comentar es el papel del TAC en este estudio. Revisando las historias clínicas, muchos de los pacientes tienen informes de TAC con un estadiaje completo TNM sin haber realizado otras pruebas de extensión. En la actualidad se sabe que el TAC es una prueba que básicamente debe utilizarse en este contexto para evaluar la enfermedad a distancia, y que para el estadiaje locoregional a nivel de adenopatías mediastínicas, sin asociar otras pruebas de imagen, tiene una sensibilidad de aproximadamente el 50%, y además hay que tener en cuenta que no sirve como predictor de la extensión de la neoplasia en el espesor de la pared esofágica ^{2,21}. Por todo ello en este estudio se han considerado dos ítems de la variable TAC fundamentalmente: Estadio IV o no estadio IV.

Siguiendo con la discusión de los resultados, algo que debe primar en la mente del científico al leer este trabajo es que el uso de la ecoendoscopia en nuestro hospital se inició en torno al año 2010. El objetivo fundamental de esta técnica es el estadiaje locoregional y con ello la toma de decisiones, que en caso de no existir metástasis, fundamentalmente se basan en decidir si el paciente es un posible candidato a tratamiento endoscópico/ quirúrgico o debe recibir tratamiento neoadyuvante. En nuestro estudio,

ninguno de los pacientes con ecoendoscopia tenía metástasis en el TAC que se le realizó en el estudio de extensión al diagnóstico. Con el estadiaje locoregional, únicamente 2 pacientes (T0N0 y T1N0) podían evitar el tratamiento neoadyuvante. Un paciente se trató con endoscopia mediante RF (T0N0) y el otro con mucosectomía endoscópica (T1N0) para estadiaje entre T1a y T1b. La pieza de mucosectomía se catalogó como T2 y tras estadiaje por pieza quirúrgica resultó ser T1b. Esta muestra es insuficiente para valorar el peso que tiene el tratamiento endoscópico en el cáncer de esófago, fundamentalmente el adenocarcinoma sobre esófago de Barrett, algo que se está desarrollando cada día más en nuestros hospitales, y no solo como tratamiento, sino como prueba diagnóstica para discernir entre estadijes T1a y T1b, siempre basado en una ecoendoscopia previa y siendo esto un punto fundamental para decidir una intervención quirúrgica posterior, con lo que esto conlleva en la vida de los pacientes ^{21, 1, 19}.

La ecoendoscopia, una prueba principal en el estadiaje locoregional, tiene sus desventajas en estadios precoces, presenta mucha dificultad para diferenciar un estadio T1a de un T1b y el valor predictivo negativo de la USE es mayor conforme aumenta la invasión tumoral, es decir, a mayor T, las posibilidades de sobre-diagnóstico disminuyen. Pese a ello sigue siendo una prueba fundamental, especialmente con la combinación de PAAF. En estadios avanzados, es una prueba de imagen imprescindible para ayudar a decidir si el paciente es candidato a neoadyuvancia para mejorar su carga tumoral o incluso eliminar por completo el tumor, previo al tratamiento quirúrgico ^{21, 1}.

En relación a la neoadyuvancia, el tratamiento estándar con QT+RT tiene una duración aproximada según las guías clínicas de 5 semanas y la cirugía, en caso de poder llevarse a cabo tras el tratamiento, debe realizarse en las siguientes 3 semanas, es decir, que el intervalo de tiempo desde la fecha de inicio de tratamiento neoadyuvante hasta la fecha de intervención quirúrgica debería ser en torno a los 2 meses ^{1,5,2,30,33}, algo que en este estudio basado en la práctica real, no se cumple, porque se manejan cifras de 20 semanas de mediana en dicho periodo. Este problema debería estudiarse con más detalle porque lo que cabría esperar sería que respetar el intervalo correcto mejorase los resultados en la cirugía, pero es un tema que no hemos evaluado en concreto en este trabajo.

Otro punto a destacar, no reflejado en el trabajo como tal, es el número de ganglios resecados para estadiaje. Las guías clínicas recomiendan un mínimo de 15 ganglios, algo que en nuestro estudio ocurre en poco más del 30% de las piezas quirúrgicas, de modo que se infraestima el riesgo de recidiva posterior a la cirugía y que limita tomar decisiones

al respecto, como por ejemplo, justificar una adyuvancia tras la intervención quirúrgica en caso de que algún ganglio este afecto por la enfermedad ¹.

Algo sorprendente evaluando los resultados es que únicamente un paciente ha recibido tratamiento adyuvante tras la resección quirúrgica. Muchas de las piezas quirúrgicas de nuestro estudio cumplen criterios para poder ser potencialmente candidatos a adyuvancia aunque es verdad que no está demostrado científicamente que sea mejor el tratamiento adyuvante asociado a la cirugía, que la cirugía aislada ^{1,2,34}, algo que seguro se ha tenido en cuenta a la hora de tomar decisiones con este tipo de pacientes, ya muy deteriorados en ocasiones tras tratamientos previos y/o por la propia enfermedad neoplásica.

En el análisis bivalente del estadio por TAC al diagnóstico frente a tratamiento paliativo y frente a necesidad de stent, analizado por Chi Cuadrado, encontramos diferencias estadísticamente significativas. Es lógico pensar que los pacientes con un estadio metastásico al diagnóstico recibirán en proporción mayor nº de tratamientos con intención paliativa, y que al ser un estadio muy avanzado, y que suele ser clínicamente muy llamativo, con predominio de síntomas del tipo disfagia/ intolerancia vía oral, serán un grupo de pacientes donde la necesidad de colocar un stent sea muy frecuente.

En relación a la información que se dispone de los stents esofágicos, en términos globales se deduce que es una práctica frecuente en este tipo de enfermedad, prácticamente se coloca en 1 da cada 2 pacientes, fundamentalmente por disfagia/intolerancia vía oral y que de los datos se deduce que en términos globales son seguros (escaso número de complicaciones, aproximadamente 10%) y eficaces (únicamente el 20% de los pacientes necesitan más de 1 stent para solucionar el problema). Las complicaciones más frecuentes son la migración y la perforación encubierta ^{2,5}.

Por último comentar el análisis de supervivencia. Hasta la llegada de la ecoendoscopia, los estadios no metastásicos pasaban a ser potencialmente quirúrgicos de inicio y existen muchos pacientes que en la pieza quirúrgica presentan estadios que demuestran que debieron recibir tratamiento neoadyuvante, pero no se realizó. Este hecho por lógica, hace pensar que quizá este subgrupo de pacientes tenga que evolucionar peor en la historia natural frente a los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante cuando estaba indicado y frente a los que llevaron tratamiento neoadyuvante cuando estaba indicado y además tuvieron una respuesta completa en la pieza quirúrgica con desaparición de la neoplasia. En este trabajo se evidencia por el análisis descriptivo de las curvas de

supervivencia que las diferencias existen y que se corresponden con la idea inicial de la que se partía pero no resultan significativas. Sería necesario hacer un estudio con mayor tamaño muestral para comprobar si los resultados se mantienen.

Siguiendo este apartado, los pacientes operados de nuestra muestra, frente a los no operados, tienen menor número de muertes totales a fecha fin de estudio, unas diferencias estadísticamente significativas.

De forma global 29 de los 57 pacientes operados han sufrido una comorbilidad relacionada con la cirugía ya sea quirúrgica pura, medica pura o mixta, lo que supone un 50,87% de comorbilidad global, algo que entra dentro de los estándares para este tipo de intervención que se calculan entre el 40 y el 70% ³⁰.

Se ha realizado un análisis de supervivencia de los pacientes operados en los que existían y no existían tanto complicaciones médicas como quirúrgicas, y se ha demostrado en el estudio descriptivo que la mediana de supervivencia de los pacientes operados sin complicaciones médicas y sin complicaciones quirúrgicas es mayor que en sus correspondientes operados que las han padecido, teniendo las complicaciones médicas, en términos globales, incluso mayor peso proporcional que las complicaciones quirúrgicas en lo relacionado con la supervivencia final. En el análisis estadístico mediante test, no se han demostrado estas diferencias, probablemente debido al escaso tamaño de pacientes de la muestra.

Para terminar, este estudio aporta datos de la práctica clínica real, tanto demográficos-epidemiológicos de la población con cáncer de esófago como de los métodos diagnósticos y tratamientos usados. La práctica clínica real claramente va por detrás de los avances de la ciencia y en nuestro centro hospitalario debemos implementar el uso de nuevas técnicas diagnósticas como el PET-TAC o la EMR cuando sea posible para mejorar el estadiaje de los pacientes con cáncer esofágico. La ecoendoscopia es un arma al alcance de nuestro medio y que ayuda a realizar un estadiaje loco-regional que justifica un tratamiento, en algunos casos, neo-adyuvante, que parece modificar el curso de la enfermedad. La cirugía, la técnica curativa por excelencia, tiene una morbi-mortalidad considerable y debe individualizarse y llevarse a cabo por centros de referencia con experiencia para disminuir las complicaciones y mejorar los resultados finales. Si ampliamos la muestra, es posible que podamos demostrar datos fehacientes acerca de factores de riesgo que modifiquen claramente la evolución de la enfermedad. Por otro lado, recordar, que pese

a que no es un objetivo de este estudio, un avance en el conocimiento podría ser recoger muestras biológicas de tejido o plasma en pacientes de riesgo de cáncer de esófago (por ejemplo esófago de Barrett) e intentar hallar marcadores serológicos o tisulares de transformación a carcinoma de esófago.

F.CONCLUSIONES.

El cáncer de esófago es una neoplasia agresiva de difícil diagnóstico precoz. Optimizar un correcto diagnóstico y un manejo terapéutico dirigido mejorara la supervivencia de los pacientes.

III.BIBLIOGRAFIA.

1)Ajani JA, Bentrem DJ, Besh S, D' Amico TA, Das P, Denlinger C *et al.* Esophageal and esophagogastric junction cancers. NCCN Guidelines 2013.

2)Fernández G, Baiges A, Visa L, Castelles A. Cáncer de esófago. España, CTO editorial. “En prensa”.

3)International agency for research on cancer. (IARC). [25/02/2014]<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

4)Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2008;168(3):237-49.

5)Layke JC, Lopez PP. Esophageal cancer: a review and update. Am Fam Physician 2006;73(12):2187-94.

6)Oze I, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, Mizoue T *et al.* . Cigarette smoking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol 2012;42(1):63-73.

7)Morton LM, Gilbert ES, Hall P, Andersson M, Joensuu H, Vaalavirta L, *et al.* Risk of treatment-related esophageal cancer among breast cancer survivors. Ann Oncol 2012;23(12):3081-91.

8)Oze I, Matsuo K, Wakai K, Nagata C, Mizoue T, Tanaka K *et al.* Alcohol drinking and esophageal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. Jpn J Clin Oncol 2011;41(5):677-92.

- 9)Jarl J, Gerdtham UG. Time pattern of reduction in risk of oesophageal cancer following alcohol cessation-a meta-analysis. *Addiction* 2012;107(7):1234-43.
- 10) Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int J Cancer* 2009;125(3):491-524.
- 11)Salehi M, Moradi-Lakeh M, Salehi MH, Nojomi M, Kolahehdooz F. Meat, fish, and esophageal cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Rev* 2013 ;71(5):257-67.
- 12)Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer. A clinical Review. *JAMA* 2013;310 (6): 627-636.
- 13)Lagergren J. Influence of obesity on the risk of esophageal disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(6):340-7.
- 14)Ryan AM, Duong M, Healy L, Ryan SA, Parekh N, Reynolds JV *et al.* Obesity,metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol* 2011;35(4):309-19.
- 15)Shaheen N, Ransohoff DF. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA* 2002;287(15):1972-81.
- 16)Montoro MA, Garcia Pagán JC. Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica, 2º ed. Madrid, Almirall, 2011.
- 17) He B, Yin B, Wang B, Xia Z, Chen C, Tang J. MicroRNAs in esophageal cancer. *Mol Med Rep* 2012;6(3):459-65.
- 18)Ponce J, Castells A, Gomollón F, Esteve M, De Argila CM, Molero X, *et al.* Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas, 3º ed. Madrid, Elsevier, 2011.
- 19)Lin JL. T1 esophageal cáncer, request an endoscopic mucosal resection (EMR) for in depth review. *J Thorac Dis* 2013; 5 (3) : 353-356.
- 20) Gockel I, Sgourakis G, Lyros O, Polotzek U, Schimanski CC, Lang H *et al.* Risk of lymph node metastasis in submucosal esophageal cancer: a review of surgically resected patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5(3):371-84.

- 21)Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14(10):1479-90.
- 22)Shi W, Wang W, Wang J, Cheng H, Huo X. Meta-analysis of 18FDG PET-CT for nodal staging in patients with esophageal cancer. *Surg Oncol* 2013;22(2):112-6.
- 23)Omloo JM, van Heijl M, Hoekstra OS, van Berge Henegouwen MI, van Lanschot JJ, Sloof GW. FDG-PET parameters as prognostic factor in esophageal cancer patients: a review. *Ann Surg Oncol* 2011;18(12):3338-52.
- 24)Chen YM, Pan XF, Tong LJ, Shi YP, Chen T. Can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? A meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2011;32(11):1005-10.
- 25)Odenthal M, Bollschweiler E, Grimminger PP, Schröder W, Brabender J, Drebber U *et al*. MicroRNA profiling in locally advanced esophageal cancer indicates a high potential of miR-192 in prediction of multimodality therapy response. *Int J Cancer* 2013;133(10):2454-63.
- 26)Chen M, Huang J, Zhu Z, Zhang J, Li K. Systematic review and meta-analysis of tumor biomarkers in predicting prognosis in esophageal cancer. *BMC Cancer* 2013;13:539.
- 27)Hirdes MM, Vleggaar FP, Siersema PD. Stent placement for esophageal strictures: an update. *Expert Rev Med Devices* 2011;8(6):733-55.
- 28)Pellen MG, Sabri S, Razack A, Gilani SQ, Jain PK. Safety and efficacy of self-expanding removable metal esophageal stents during neoadjuvant chemotherapy for resectable esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2012;25(1):48-53.
- 29) Ligthart-Melis GC, Weijs PJ, te Boveldt ND, Buskermolen S, Earthman CP, Verheul HM, *et al* . Dietician-delivered intensive nutritional support is associated with a decrease in severe postoperative complications after surgery in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2013;26(6):587-93.
- 30)Wilke TJ, Bhirud AR, Lin C. A Review of the Impact of Preoperative Chemoradiotherapy on Outcome and Postoperative Complications in Esophageal Cancer Patients. *Am J Clin Oncol* 2013; 00:000-000.

31) Wouters MW, Gooiker GA, van Sandick JW, Tollenaar RA. The volume-outcome relation in the surgical treatment of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer* 2012;118(7):1754-63.

32) Bhatt L, Tirmazy S, Sothi S. Intraluminal high-dose-rate brachytherapy for palliation of dysphagia in cancer of the esophagus: initial experience at a single UK center. *Dis Esophagus* 2013;26(1):57-60.

33) Wijnhoven BP, van Lanschot JJ, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer: a review of meta-analyses. *World J Surg* 2009;33(12):2606-14.

34) Colleague of American Pathologist. (CAP). [25/02/2014]
<http://www.cap.org/apps/cap.portal>

35) Forde PM, Kelly RJ. Chemotherapeutic and targeted strategies for locally advanced and metastatic esophageal cancer. *J Thorac Oncol* 2013 ;8(6):673-84.

36) Adelstein DJ, Rodriguez CP, Rybicki LA, Ives DI, Rice TW. A phase II trial of gefitinib for recurrent or metastatic cancer of the esophagus or gastroesophageal junction. *Invest New Drugs* 2012;30(4):1684-9.

37) Guo XF, Zhu XF, Zhong GS, Deng BG. Lapatinib, a dual inhibitor of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2, potentiates the antitumor effects of cisplatin on esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2013;26(5):487-95.

38) Índice de comorbilidad de Charlson: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0004-06142010000500007&script=sci_arttext

39) MJ Domper, A. Ferrández, A. Lanas. Capítulo: “Cáncer de esófago”. 1º volumen de las Clínicas Iberoamericanas de Gastroenterología. Avalado por la Asociación española de gastroenterología. Elsevier. *Pendiente de publicación.*

IV.ANEXOS.

TABLA II. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON.

Por favor, marque la casilla asociada a cada patología, en caso que el paciente la padezca.	
<input type="checkbox"/> IAM	1
<input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad arterial periférica	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad cerebrovascular	1
<input type="checkbox"/> Demencia	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad respiratoria crónica	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad del tejido conectivo	1
<input type="checkbox"/> Úlcera gastroduodenal	1
<input type="checkbox"/> Hepatopatía crónica leve	1
<input type="checkbox"/> Diabetes sin lesión órganos diana	1
<input type="checkbox"/> Hemiplejia	2
<input type="checkbox"/> Insuficiencia renal crónica	2
<input type="checkbox"/> Diabetes con lesión órganos diana	2
<input type="checkbox"/> Tumor o neoplasia sólida sin metástasis	2
<input type="checkbox"/> Leucemia	2
<input type="checkbox"/> Linfoma	2
<input type="checkbox"/> Hepatopatía crónica moderada/severa	3
<input type="checkbox"/> Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
<input type="checkbox"/> SIDA	6
Total	_____

Índice de comorbilidad de Charlson, extraído de [www. scielo. isci. es](http://www.scielo.isci.es) (38)